

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



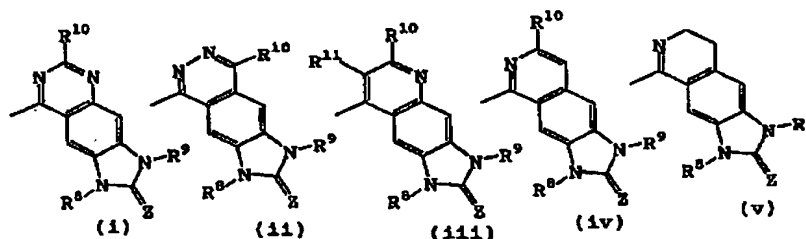
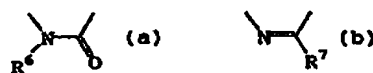
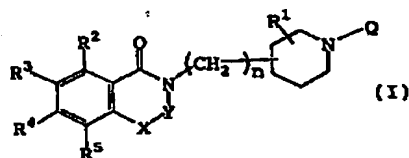
(51) 国際特許分類 C07D 471/14 // A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO99/19326  (43) 国際公開日 1999年4月22日(22.04.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04664  (22) 国際出願日 1998年10月15日(15.10.98)  (30) 優先権データ 特願平9/281769 1997年10月15日(15.10.97) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和 醗酵工業株式会社 DAIWA HAKKO KOGYO CO., LTD. (JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者; および  (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岡村祐子(OKAMURA, Yuko) (JP/JP) 〒411-0945 静岡県駿東郡長泉町本宿151-1-306 Shizuoka, (JP) 藤原繁喜(FUJIWARA, Shigeki) (JP/JP) 〒411-0025 静岡県三島市老町田104-2-403 Shizuoka, (JP) 佐々木慎一(SASAKI, Shin-ichi) (JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP)	矢尾幸三(YAO, Kozo) (JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) 野中裕美(NONAKA, Hiromi) (JP/JP) 〒411-0917 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71 Shizuoka, (JP) 唐沢 啓(KARASAWA, Akira) (JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里378-6 Shizuoka, (JP) 鈴木公二(SUZUKI, Koji) (JP/JP) 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-8-4 Shizuoka, (JP)  (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES

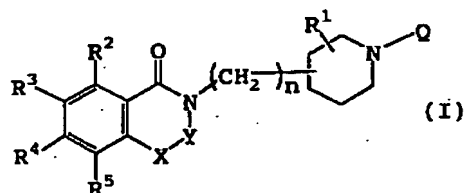
(54) 発明の名称 ピペリジン誘導体

## (57) Abstract

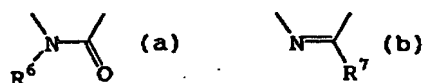
Piperidine derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may be the same or different and each represents halogeno, amino, mono- or di(lower alkyl)amino, (un)substituted lower alkanoylamino, etc.; n represents 0, 1 or 2; X-Y represents either formula (a) or formula (b); and Q represents formula (i), (ii), (iii), (iv) or (v).



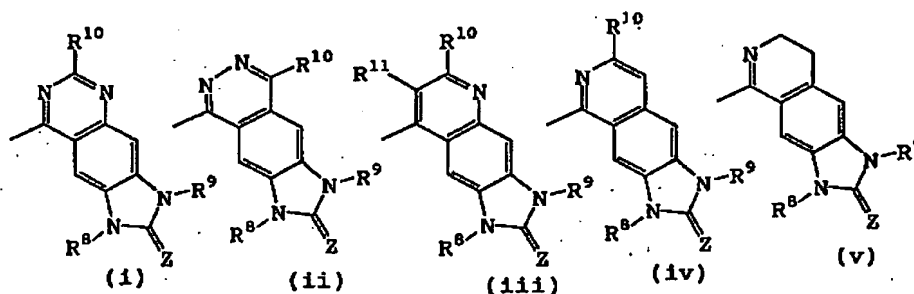
式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ等を表し、nは0、1または2を表し、X-Yは式(a)または式(b)



を表し、Qは式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)または式(v)



を表す)で表されるピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB ベルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BS バルバドス  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE ジョージア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国  
KZ カザフスタン  
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン

SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## ピペリジン誘導体

技術分野

本発明は、アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護、腎疾患（腎炎、糖尿病性腎症等）、膵炎、足浮腫等の炎症の予防または治療の薬剤として有用なピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

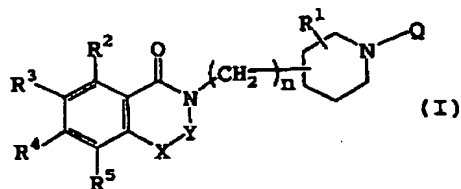
背景技術

3 位に 1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリル)-4-ピペリジニル基を有する 1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン誘導体のうち、6 位が水素、塩素原子およびニトロ基の化合物が、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレタン（Chem. Pharm. Bull.）、38 巻、1591-1595 頁(1990 年)に記載されている。また、国際公開 WO94/19342、WO96/06841 および特開平 8-151377 にはアデノシン取り込み阻害作用を有するキナゾリン誘導体が記載されている。さらに、アデノシン取り込み阻害作用を有する化合物は、心筋保護作用を示すことが知られている〔サーキュレーション（Circulation）、80 巻、1400-1411 頁(1989 年)；アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー（Am. J. Physiol.）、30 巻、H1570-1577 頁(1991 年)；ジャーナル・オブ・カルディオバスキュラー・ファーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.）、20 巻、173-178 頁(1992 年)〕。

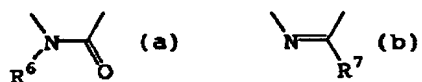
発明の開示

本発明の目的は、細胞内へのヌクレオシド取り込みを阻害し、細胞外のアデノシン濃度を増加させることにより、虚血、再灌流障害等の無酸素症または低酸素症による心筋障害からの心筋保護、腎疾患（腎炎、糖尿病性腎症等）、膵炎あるいは足浮腫等の炎症の予防または治療に対する薬剤として有用なピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

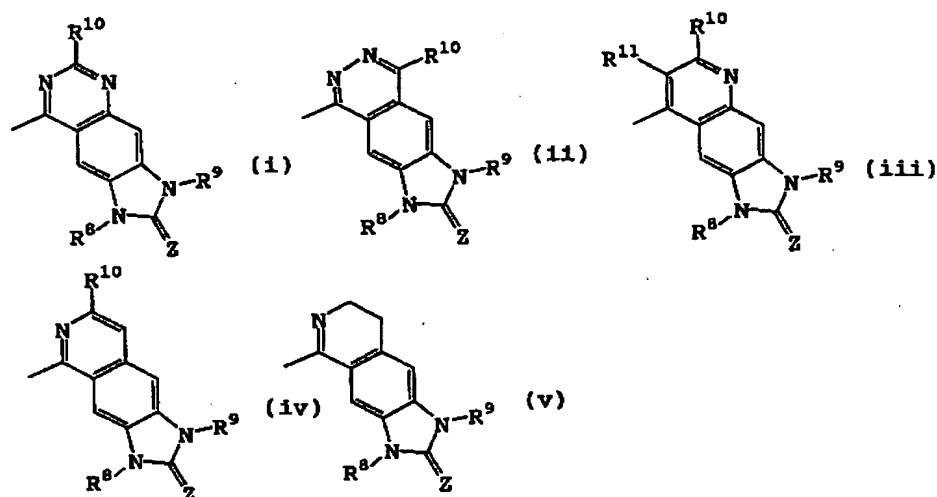
本発明は、式（I）



{式中、 $R^1$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはハロゲンを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシを表し、 $n$ は0、1または2を表し、 $X-Y$ は式(a)または式(b)}



(式中、 $R^6$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 $R^7$ は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルチオを表す)を表し、 $Q$ は式(i)、式(ii)、式(iii)、式(iv)または式(v)



〔式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>10</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、ハロゲンまたはNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>（式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒になってNを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表し、R<sup>11</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シアノ、カルボキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルを表し、ZはOまたはSを表す〕を表す〕で表されるピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物についても同様である。

式（I）の各基の定義において、低級アルキルおよびモノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオの低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1～8の、例えばメチル、

エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられ、低級アルケニルとしては、直鎖または分枝状の炭素数 2~6 の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等があげられ、シクロアルキルとしては、炭素数 3~10 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられ、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、炭素数 7~15 の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルモリノ、ホモピペラジニル、ヘキサメチレンイミノ等があげられる。アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル等があげられる。ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルキルチオ、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルアミノ、置換アルコキシカルボニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルカノイルオキシおよび置換低級アルケニルの置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、シクロアルキル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、フタルイミド等があげられる。置換アリール、置換アラルキル、置換アラルキルオキシおよび置換シクロアルキルの置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 のハロゲン、低級アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、メチレンジオキシ、トリフルオロメチル等があげられる。置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 のハロゲン、低級アルキル、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、ト

リフルオロメチル、アリール、アラルキル等があげられる。

各置換基の定義において、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、シクロアルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリールおよびアラルキルは前記と同意義を表す。

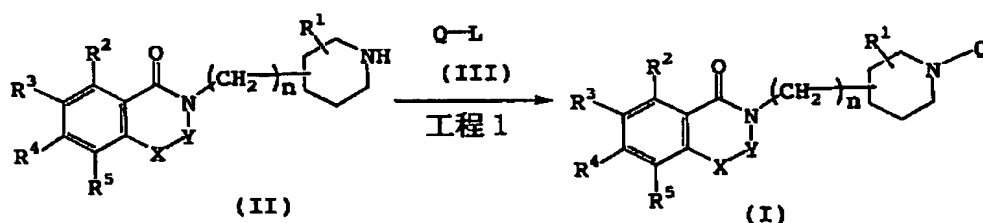
化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に、化合物（I）および中間体の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)〕を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1：化合物（I）は、次の反応工程に従い製造することができる。

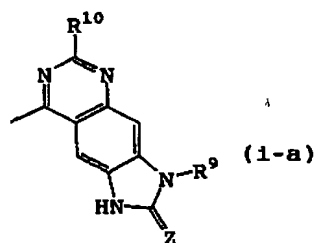


(式中、Q、X、Y、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>およびnは前記と同意義を表し、Lは塩素、臭素、ヨウ素を表す)

#### (工程 1)

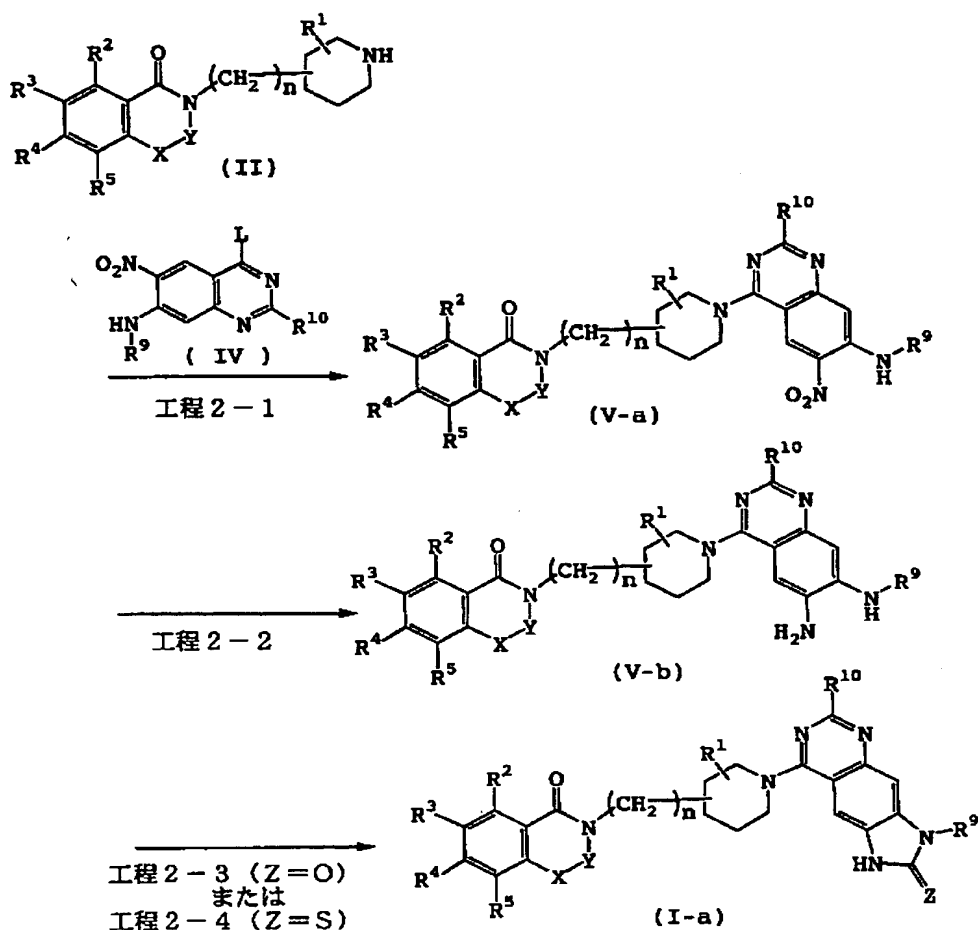
化合物(I)は化合物(II) (例えば、国際公開 WO94/19342 または特開 平 8-151377 に開示されている方法に従い、合成することができる) と 1~2 当量の化合物(III) とを、必要により 1~3 当量のトリエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等の塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド(DMSO)等またはこれらの混合溶媒中、室温~用いた溶媒の沸点までの温度下、10分~48時間反応させることにより得ることができる。

製造法 2 : 化合物(I)のうち、Qが式(i-a)



(式中、Z、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同意義を表す) で表わされる化合物(I-a)は、次の反応工程に従っても製造することができる。





(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Lおよびnは前記と同意義を表す)

(工程 2-1)

化合物 (V-a) は、化合物 (II) と化合物 (IV) (例えば、国際公開 WO94/06648 に開示されている方法に従い合成することができる) から工程 1 の方法に準じて得ることができる。

(工程 2-2)

化合物 (V-b) は、化合物 (V-a) のニトロ基を例えば、接触還元または金属を用いる還元等により得ることができる。接触還元は、通常、室温、常圧で、触媒量~10 当量のラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF、酢酸、水中等で行うことができる。金属を用いる還元は、例えば 1~

100 当量の亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、鉄-塩化第二鉄-エタノール-水、鉄-塩酸、スズ-塩酸等の条件下、室温～用いた溶媒の沸点までの温度で行われる。

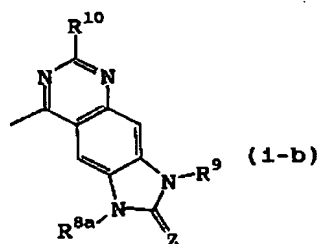
(工程 2-3)

化合物 (I-a) のうち、Z が O で表される化合物は、化合物 (V-b) と 1 当量以上の N,N'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン等とを、必要により触媒量～10 当量のトリエチルアミン、ピリジン等のアミン類等の塩基存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、酢酸エチル、エーテル、アセトニトリル、DMF、DMSO 等、またはこれらの混合溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点までの温度下、10 分～48 時間反応させることにより得ることができる。

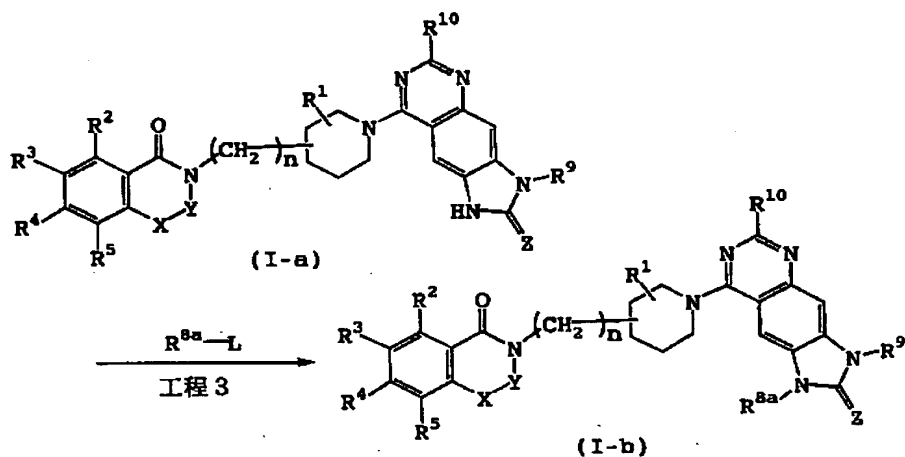
(工程 2-4)

化合物 (I-a) のうち、Z が S で表される化合物は、化合物 (V-b) と 1 当量以上の N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、二硫化炭素、チオホスゲン等を、必要により触媒量～10 当量のトリエチルアミン、ピリジン等のアミン類等の塩基存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、酢酸エチル、エーテル、アセトニトリル、DMF、DMSO 等、またはこれらの混合溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点までの温度下、10 分～48 時間反応させることにより得ることができる。

製造法 3：化合物 (I) のうち、Q が式 (i-b)



(式中、Z、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同意義を表し、R<sup>8a</sup>は、前記R<sup>8</sup>の定義うち、水素以外を表す)で表される化合物(I-b)は、次の反応工程に従っても製造することができる。

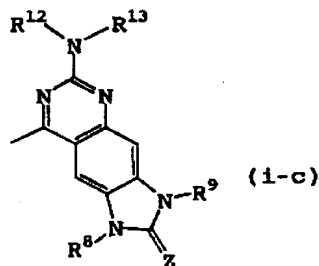


(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Lおよびnは前記と同意義を表す)

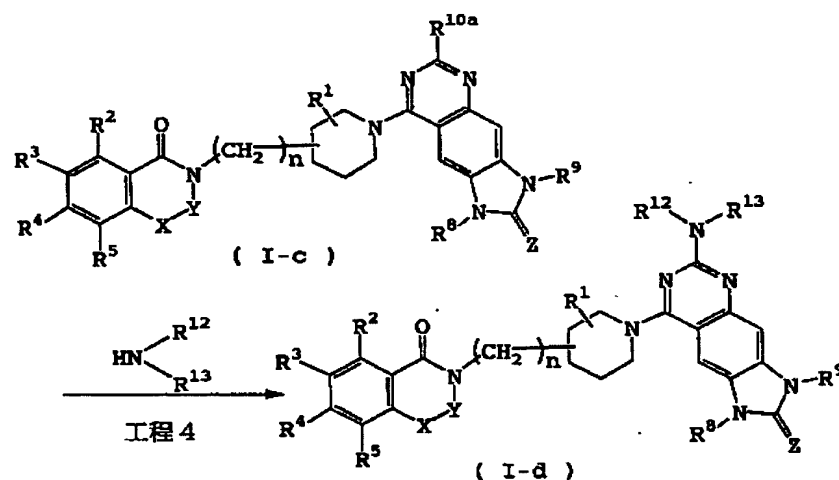
#### (工程 3)

化合物(I-b)は、化合物(I-a)と1~2当量のR<sup>8a</sup>L(式中、R<sup>8a</sup>およびLは前記と同意義を表す)で表される化合物とを、1~2当量の塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、適当な溶媒、例えばTHF、DMF、アセトン、メチルエチルケトン等中、0℃~用いた溶媒の沸点までの温度下、10分~24時間反応させることにより得ることができる。

製造法4: 化合物(1)のうち、Qが式(i-c)



(式中、Z、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は前記と同意義を表す)で表される化合物(Id)は、次の反応工程に従っても製造することができる。

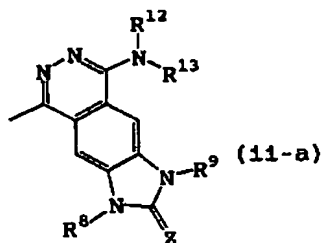


(式中、X、Y、Z、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ およびnは前記と同意義を表し、 $R^{10a}$ は $R^{10}$ の定義のうち塩素、臭素またはヨウ素を表す)

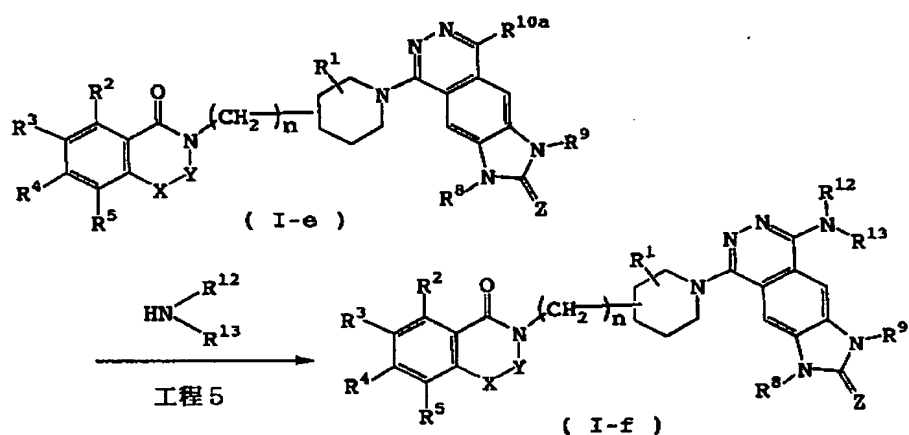
(工程 4)

化合物 (Id) は、化合物 (I-b) のうち  $R^{10}$  が塩素、臭素またはヨウ素である化合物 (I-c) と 1 当量～溶媒量の式  $R^{12}R^{13}NH$  (式中、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は前記と同意義を表す) で表されるアミンとを、必要により触媒量～10 当量のトリエチルアミン、ピリジン等のアミン類または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等の塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、DMF、DMA、N-メチルピロリジノン、DMSO 等またはこれらの混合溶媒中、必要により封管中で、室温～用いた溶媒の沸点までの温度下、10 分～72 時間反応させることにより得ることができる。さらに必要により、反応中に触媒量のヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を適宜添加してもよい。なお、 $R^{12}R^{13}NH$  (式中、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は前記と同意義を表す) で表されるアミンとして第一級アミンを用い、溶媒として DMF を用いた場合には、化合物 (Id) において  $R^{12}$  および  $R^{13}$  が共にメチルである化合物も得ることができる。

製造法 5 : 化合物 (I) のうち、Q が式 (ii-a)



(式中、Z、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は前記と同意義を表す) で表される化合物 (I-f) は、次の反応工程に従っても製造することができる。

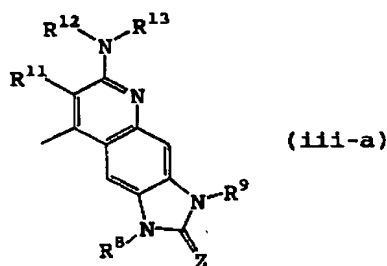


(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびnは前記と同意義を表す)

(工程 5)

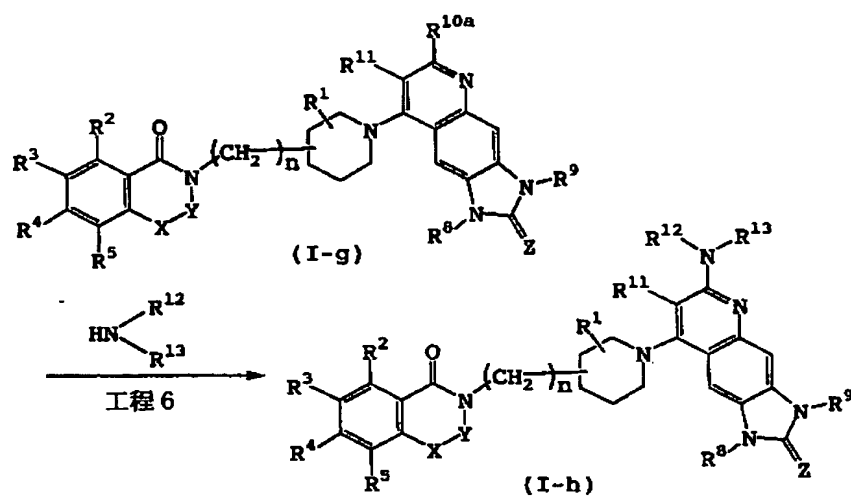
化合物 (I-f) は、化合物 (I-e) から工程 4 の方法に準じて得ることができる。

製造法 6 : 化合物 (I) のうち、Q が式 (iii-a)



(式中、Z、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は前記と同意義を表す) で表される

化合物 (I-h) は、次の反応工程に従っても製造することができる。

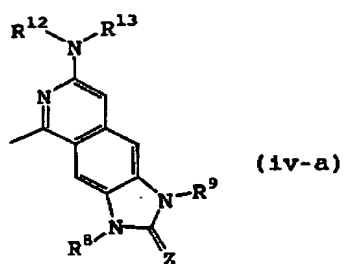


(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびnは前記と同意義を表す)

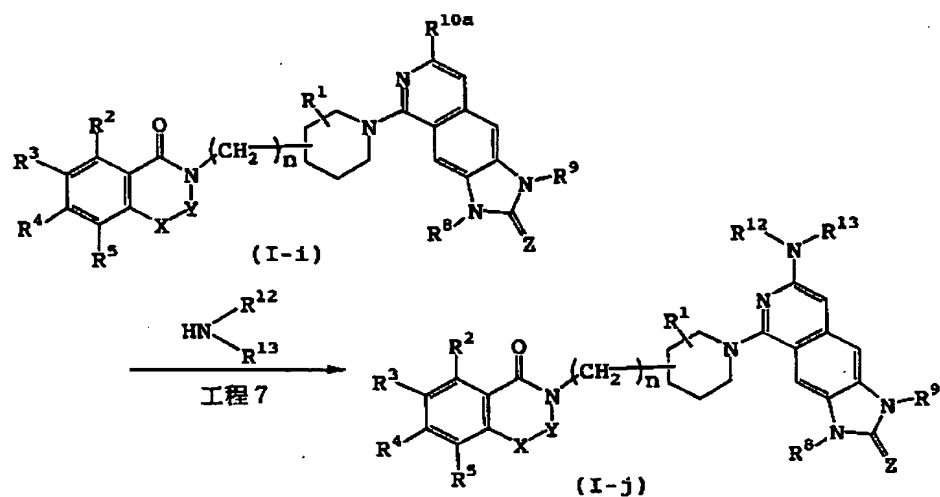
(工程 6)

化合物 (I-h) は、化合物 (I-g) から工程 4 の方法に準じて得ることができる。

製造法 7 : 化合物 (I) のうち、Q が式 (iv-a)



(式中、Z、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は前記と同意義を表す) で表される化合物 (I-j) は、次の反応工程に従っても製造することができる。

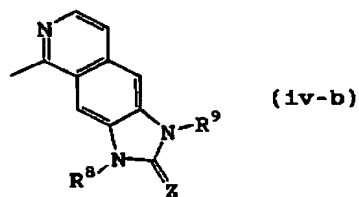


(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびnは前記と同意義を表す)

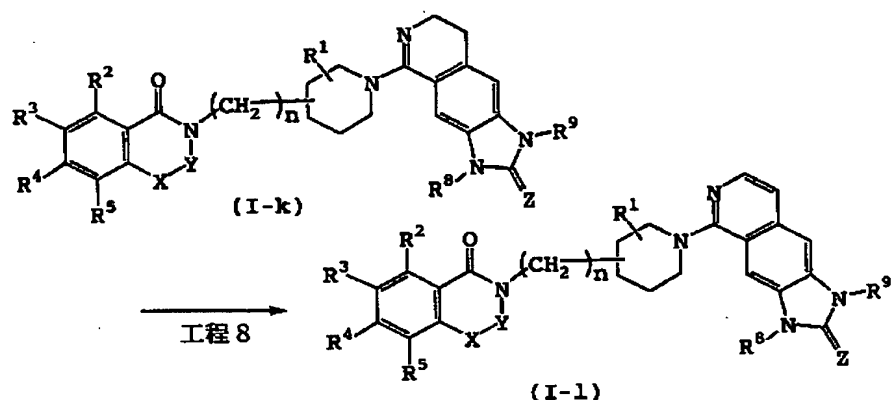
(工程 7)

化合物 (I-j) は、化合物 (I-i) から工程 4 の方法に準じて得ることができる。

製造法 8 : 化合物 (I) のうち、Q が式 (iv-b)



(式中、Z、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は前記と同意義を表す) で表わされ、R<sup>10</sup>が水素で表される化合物 (I-1) は、次の反応工程に従っても製造することができる。

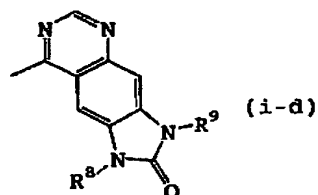


(式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびnは前記と同意義を表す)

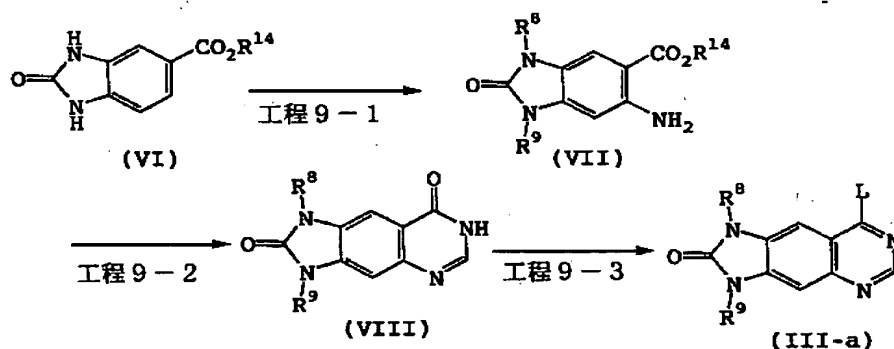
(工程 8)

化合物 (I-l) は、製造法 1 で得られる化合物 (I-k) を脱水素化することにより得ることができる。脱水素反応は、通常、1~100 当量の過マンガン酸カリウム、パラジウム炭素等を用い、適当な溶媒、例えば水、アセトン、ニトロベンゼン、またはこれらの混合溶媒中、室温~用いた溶媒の沸点までの温度で、1~168 時間で行われる。

製造法 9：製造法 1 における化合物 (III) のうち、Q が式 (id)



(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-a) は、次の反応工程に従い製造することができる。





(式中、L、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は前記と同意義を表し、R<sup>14</sup>は水素または低級アルキルを表す)

ここで、R<sup>14</sup>で表される低級アルキルは、前記低級アルキルと同意義である。

(工程 9 - 1)

化合物 (VII) は、化合物 (VI) (例えば、特開昭 61-207388 号公報に開示されている方法に従い合成することができる) を、工程 3 の方法に準じてアルキル化した後、酢酸、硫酸等を溶媒とするかあるいは無溶媒で、当量もしくは過剰量の硝酸または発煙硝酸等のニトロ化剤を作用させ得られるニトロ体を、工程 2 - 2 の方法に準じて還元することにより得ることができる。ニトロ化反応は、通常 -30~100℃ で 1 分~24 時間で行われる。

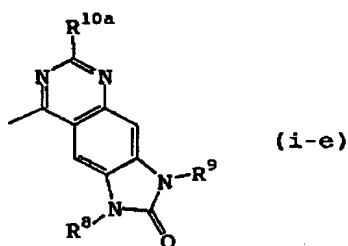
(工程 9 - 2)

化合物 (VIII) は、化合物 (VII) を、大過剰のホルムアミドを用い、無溶媒で、室温~ホルムアミドの沸点で、1~24 時間反応させることにより得ることができる。

(工程 9 - 3)

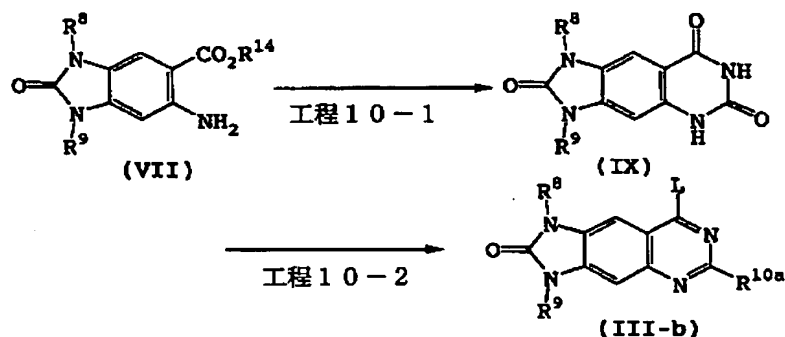
化合物 (III-a) は、化合物 (VIII) と 1 当量~溶媒量のオキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤とを、無溶媒もしくはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、室温~使用される溶媒の沸点で、無溶媒の場合は室温~用いたハロゲン化剤の沸点までの温度下、1~24 時間反応させることにより得ることができる。

製造法 10 : 製造法 1 における化合物 (III) のうち、Q が式 (i-e)



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および R<sup>10a</sup> は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-

b) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{14}$  および  $L$  は前記と同意義を表す)

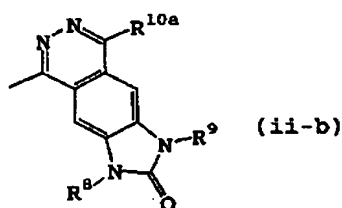
(工程 10-1)

化合物 (IX) は、工程 9-1 で得られる化合物 (VII) を、大過剰の尿素を用い、無溶媒で、室温～尿素の沸点までの温度下、1～24 時間反応させることにより得ることができる。

(工程 10-2)

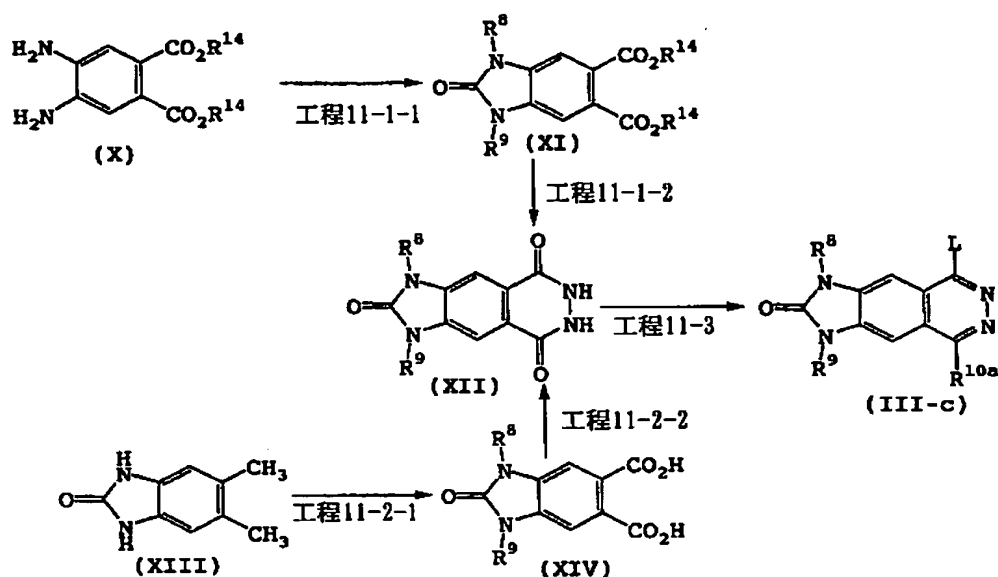
化合物 (III-b) は、化合物 (IX) を、工程 9-3 の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

製造法 11：製造法 1 における化合物 (III) のうち、 $Q$  が式 (ii-b)



(式中、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10a}$  は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-

c) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{14}$  および  $\text{L}$  は前記と同意義を表す)

#### (工程 11-1-1)

化合物 (XI) は、化合物 (X) [例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、10 巻、891 頁 (1973 年) に記載の方法に従い合成することができる] を、工程 2-3 の方法に準じて環化した後に、工程 3 の方法に準じてアルキル化することにより得ることができる。

#### (工程 11-1-2)

化合物 (XII) は、化合物 (XI) と 1 当量～溶媒量のヒドラジンとを、必要により 1 当量～溶媒量のトリエチルアミン等の適当な塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール中、室温～用いた溶媒の沸点までの温度下、1～24 時間反応させることにより得ることができる。

また、化合物 (XII) は、以下の方法に従っても得ることができる。

#### (工程 11-2-1)

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) [例えば、テトラヘドロンのレターズ (Tetrahedron Lett.)、28 巻、1389 頁 (1987 年) に記載の方法に従い合成することができる] を、工程 3 の方法に準じてアルキル化した後、酸化することにより得ることができる。

とにより得ることができる。酸化は、例えば、1～10 当量の過マンガン酸カリウム、三酸化クロム、二クロム酸ナトリウム等の適当な酸化剤と、必要により 1～10 当量の水酸化ナトリウム等の適当な塩基存在下、適当な溶媒、例えば水、アセトン、酢酸、硫酸、t-ブチルアルコール等、またはこれらの混合溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点までの温度で行われる。

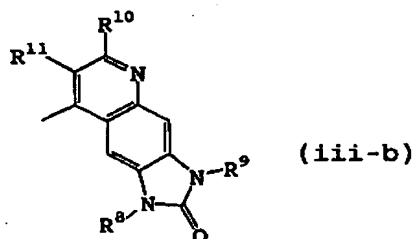
(工程 1 1 - 2 - 2)

化合物 (XII) は、化合物 (XI) に代えて化合物 (XIV) を用いる以外は、工程 1 1 - 1 - 2 の方法に準じて得ることもできる。

(工程 1 1 - 3)

化合物 (III-c) は、化合物 (XII) を、工程 9 - 3 の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

製造法 1 2 : 製造法 1 における化合物 (III) のうち、Q が式 (iii-b)



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-d) は、次の反応工程に従い製造することができる。



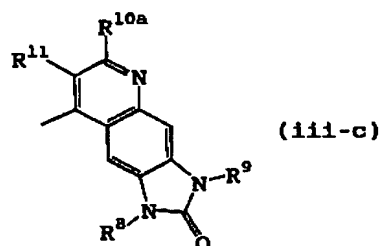
(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> および L は前記と同意義を表す)

(工程 1 2)

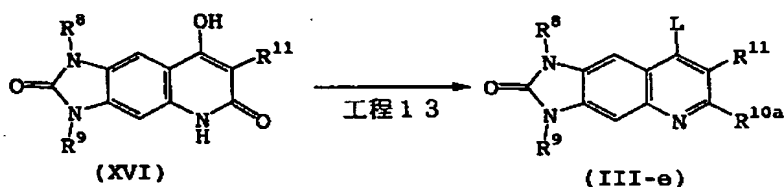
化合物 (III-d) は、化合物 (XV) (例えば、特開昭 54-154797 号公報、特開昭 56-7784 号公報等) に開示されている方法に準じて合成することができ

る)を、工程 9-3 の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

製造法 13：製造法 1 における化合物 (III) のうち、Q が式 (iii-c)。



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup> および R<sup>11</sup> は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-e) は、次の反応工程に従い製造することができる。

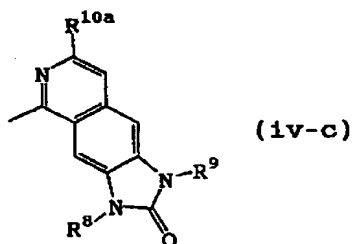


(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>11</sup> および L は前記と同意義を表す)

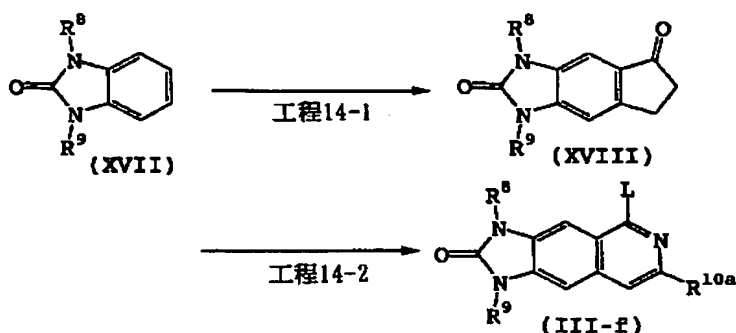
(工程 13)

化合物 (III-e) は、化合物 (XVI) (例えば、特開昭 54-154797 号公報に開示されている方法に準じて合成することができる) を、工程 9-3 の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

製造法 14：製造法 1 における化合物 (III) のうち、Q が式 (iv-c)



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>10a</sup> は前記と同意義を表す) で表される化合物 (III-f) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10a}$  および  $L$  は前記と同意義を表す)

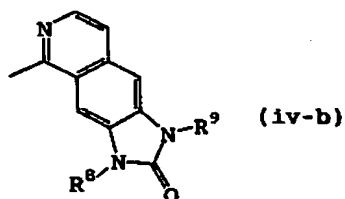
(工程 14-1)

化合物 (XVIII) は、化合物 (XVII) [例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、18 巻、85 頁 (1981 年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、79 頁 (1976 年) に記載の方法もしくはそれに準じて合成することができる] と、例えば 1~2 当量の塩化 3-クロロプロピオニル等と、1~2 当量の塩化アルミニウム、塩化亜鉛等の存在下、適当な溶媒、例えばニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン中、 $0^{\circ}\text{C}$ ~用いた溶媒の沸点までの温度下、1~24 時間反応させた後、1 当量~溶媒量の硫酸等の適当な酸存在下、 $0^{\circ}\text{C}$ ~用いた溶媒の沸点までの温度下、10 分~24 時間反応させることにより得ることができる。

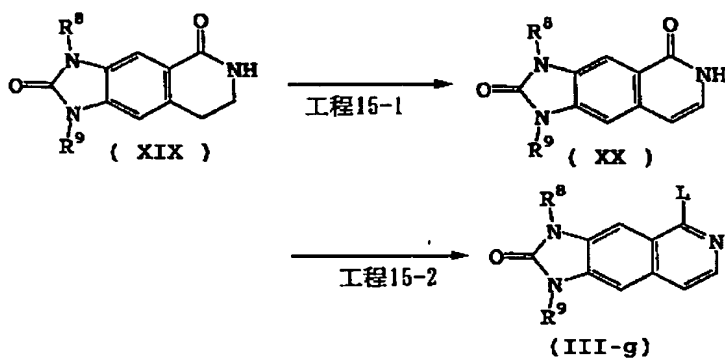
(工程 14-2)

化合物 (III-f) は、化合物 (XVIII) と 1 当量~溶媒量の亜硝酸イソアミル等とを、塩酸等の適当な酸存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール中、 $-20^{\circ}\text{C}$ ~用いた溶媒の沸点までの温度下、1~24 時間反応させオキシム体を得た後、1 当量~溶媒量のオキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤と、必要により塩酸等の適当な酸存在下、無溶媒もしくはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、室温~使用される溶媒の沸点までの温度下、無溶媒の場合は室温~用いたハロゲン化剤の沸点までの温度下、1~24 時間反応させることにより得ることができる。

製造法 15：製造法 1 における化合物 (III) のうち、 $Q$  が式 (iv-b)



(式中、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同意義を表す)で表される化合物(III-g)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $L$ は前記と同意義を表す)

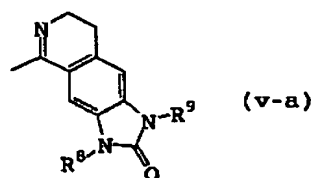
(工程15-1)

化合物(XX)は、化合物(XIX) [例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、23巻、506頁(1980年)記載の方法に準じて合成することができる] から工程8の方法に準じて得ることができる。

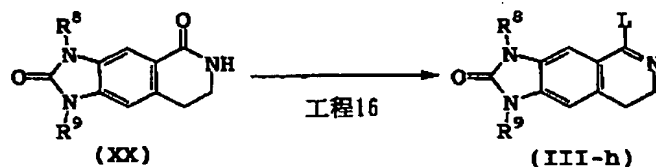
(工程15-2)

化合物(III-g)は、化合物(XX)から工程9-3の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

製造法16：製造法1における化合物(III)のうち、Qが式(v-a)



(式中、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同意義を表す)で表される化合物(III-h)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^8$ 、 $R^9$ およびLは前記と同意義を表す)

(工程16)

化合物(III-h)は、製造法15中の化合物(XX)から工程9-3の方法に準じてハロゲン化することにより得ることができる。

化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルカノイルアミノ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にニトロ基を有する化合物(I)を還元し、さらに必要によりアルキル化あるいはアシル化することによっても製造することができる。還元は、例えば接触還元または金属を用いる通常の方法で行うことができる。接触還元は、通常、室温、常圧で、触媒量 $\sim 10$ 当量のラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF、酢酸等中、10分 $\sim 48$ 時間かけて行うことができる。金属を用いる還元は、例えば1 $\sim 100$ 当量の亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、鉄-塩化第二鉄-エタノール-水、鉄-塩酸、スズ-塩酸等の条件下、室温 $\sim$ 用いた溶媒の沸点で、10分 $\sim 48$ 時間かけて行われる。還元生成物のアルキル化およびアシル化は、1 $\sim 2$ 当量の通常のアシル化剤(例えば、ヨウ化メチル等のアルキルハライド等)またはアシル化剤(例えば、無水酢酸等の酸無水物、アセチルクロライド等の酸ハライド等)を用い、必要により1 $\sim 2$ 当量のピリジン、トリエチルアミン、水酸化アルキル金属、炭酸アルキル金属等の塩基および/またはクロロホルム、ジクロロメタン、THF、1,4-ジオキサン等の溶媒存在下、0 $^{\circ}\text{C}$  $\sim$ 用いた溶媒の沸点で、10分 $\sim 48$ 時間かけて行われる。



化合物 (I) において、 $R^2 \sim R^5$  に少なくとも 1 つのヒドロキシ置換アルキル基を有する化合物は、対応する  $R^2 \sim R^5$  にアルカノイル置換アルキル基を有する化合物 (I) を還元またはアルキル化することによっても製造することができる。還元は、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF 等中、通常、 $-78^\circ\text{C} \sim$  室温で、10 分～48 時間かけて行うことができる。アルキル化は、通常の有機金属試薬、例えばメチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド等のグリニャー試薬、メチルリチウム、ブチルリチウム等の有機リチウム試薬等を用い、適当な溶媒、例えばジオキサン、エーテル、THF 等中、通常、 $-78^\circ\text{C} \sim$  室温で、10 分～48 時間かけて行われる。

化合物 (I) において、 $R^2 \sim R^5$  に少なくとも 1 つのカルボキシ基を有する化合物は、対応する  $R^2 \sim R^5$  にアセチル基を有する化合物 (I) をハロホルム反応に付すことによっても製造することができる。ハロホルム反応は、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー(J. Am. Chem. Soc.)、72 巻、1642 頁 (1950 年) 等に記載の方法に準じて、塩素または臭素および水酸化ナトリウム水溶液より調製した次亜ハロゲン酸ナトリウム溶液を用いて行われる。

化合物 (I) において、 $R^2 \sim R^5$  に少なくとも 1 つのヒドロキシ基を有する化合物は、対応する  $R^2 \sim R^5$  に低級アルコキシ基を有する化合物 (I) を脱アルキル化することによっても製造することができる。脱アルキル化は、例えば 1 当量～溶媒量の臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の酸存在下、無溶媒あるいは水、酢酸、メタノール、エタノール等の低級アルコール等の溶媒中行うか、1 当量以上のエタンチオール、チオフェノール等のチオール類のアルカリ金属塩 (ナトリウム塩、カリウム塩等) 存在下、DMF、DMSO 等の溶媒中行うか、あるいは 1～10 当量の三塩化ほう素、三臭化ほう素、三塩化アルミニウム等のルイス酸存在下、ジクロロメタン等の溶媒中行うことができる。反応は、室

温～用いた溶媒の沸点で行い、30分～48時間で終了する。

化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つの低級アルコキシ基を有する化合物は、対応する  $R^2 \sim R^5$  にヒドロキシ基を有する化合物(I)から1～2当量の低級アルキルハライドとを、1～2当量の塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、不活性溶媒、例えば THF、DMF、アセトン、メチルエチルケトン等中、0℃～用いた溶媒の沸点で、10分～24時間反応させることによっても製造することができる。

化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ あるいは  $R^{11}$ に少なくとも1つのカルボキシ基を有する化合物は、対応する  $R^2 \sim R^5$  あるいは  $R^{11}$  に低級アルコキシカルボニル基を有する化合物(I)を加水分解することによっても製造することができる。加水分解は、例えば1当量～溶媒量の硫酸、塩酸、臭化水素酸等の酸あるいは1～10当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル等もしくはこれらの混合溶媒中行うことができる。反応は、室温～用いた溶媒の沸点で行い、10分～48時間で終了する。

化合物(I)において、 $R^6$ に低級アルキル基を有する化合物は、対応する  $R^6$  に水素を有する化合物(I)から1～2当量の低級アルキルハライドとを、1～2当量の塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、不活性溶媒、例えば THF、DMF、アセトン、メチルエチルケトン等中、0℃～用いた溶媒の沸点で、10分～24時間反応させることによっても製造することができる。化合物(I)において、 $R^{10}$ に水素を有する化合物は、対応する  $R^{10}$  にハロゲンを有する化合物(I)を前述の接触還元反応に付すことによっても製造することができる。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィ等 に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に

精製することなく次の反応に供することも可能である。

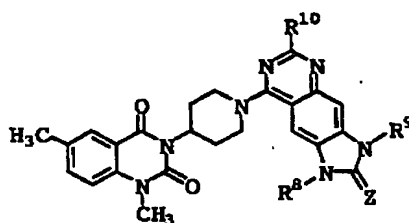
化合物（I）の塩を取得したい時、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加える方法により塩を形成させればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の薬剤として用いることができる。

なお、化合物（I）の中には光学異性体、シーストランス異性体、ジアステレオ異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、全ての可能な立体異性体及びそれらの混合物も包含する。

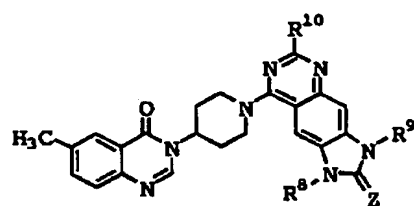
上記製造法によって得られる化合物（I）の具体例を第1表、第2表、第3表、第4表および第5表に示す。

第1表



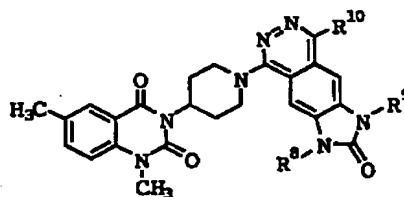
化合物番号	Z	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
1	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
2	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
3	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
4	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
5	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
6	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
7	O	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
8	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
9	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl
10	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
11	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
13	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
14	S	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

第2表



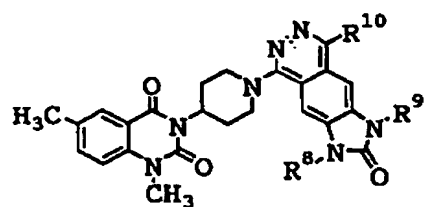
化合物番号	Z	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
15	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
16	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
17	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
18	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
19	S	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

第3表 (1)



化合物番号	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
22	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
23	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
24	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl
27	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
28	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
29	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
30	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
31	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl

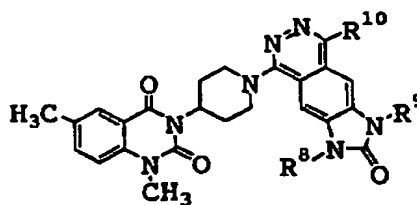
第3表 (2)











化合物番号	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
32	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl
33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
34 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
35 b)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
36 b)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
37 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
38 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
39 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
40 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
41 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>

a) 塩酸塩  
b) 2 塩酸塩

第3表 (3)

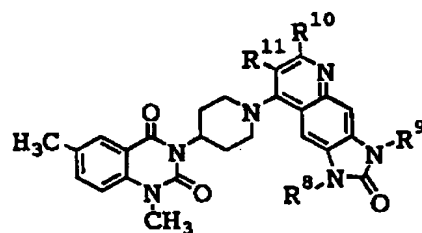



化合物番号	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>
43 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
45 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH- 
46 a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH- 
47	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
48	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
49	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
50	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
51	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
52	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	
53	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

a) 塩酸塩

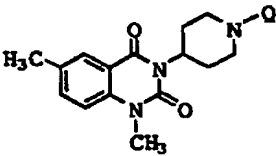
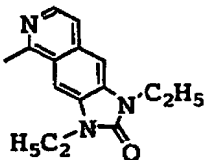
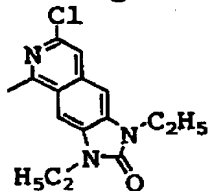
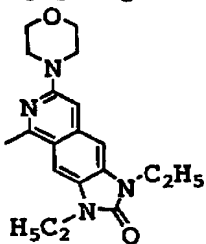
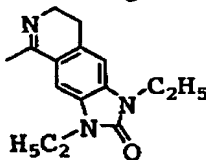


第4表



化合物番号	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
54	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
55	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
56	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
57	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
58	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
59	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
60	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
61	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H

第5表

化合物番号	Q
	
62	
63	
64	
65	

次に、代表的な化合物（I）の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1：  $[^3\text{H}]$ -アデノシン取り込み阻害作用

健常成人男子（年齢 40 歳未満）の上腕静脈よりクエン酸-Na 採血し、遠心分離操作により洗浄赤血球を得た。赤血球懸濁液( $2.5 \times 10^9/\text{ml}$ ) $100 \mu\text{l}$ に試験化合物の 21% DMSO 溶液  $10 \mu\text{l}$  を添加後、1 時間室温で放置し、 $[^3\text{H}]$ -アデノシン溶液  $10 \mu\text{l}$  を添加した。10 秒後、ジラゼップ溶液( $1\text{mg}/\text{ml}$ ) $200 \mu\text{l}$  を添加して反応を停止した。トリトン (Triton) X-100 で赤血球を溶解した

後、液体シンチレーションカウンターで取り込まれた  $^3\text{H}$  量を測定した。 $[\text{H}]$  - アデノシンの取り込みを 50% 阻害する試験化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を算出し、その結果を第 6 表に示した。

第 6 表

化合物番号	$[\text{H}]$ -アデノシン取り込み阻害 $\text{IC}_{50}$ (nM)
3	47
17	32
20	44
21	23
33	15
42	54
54	19

試験例 2:  $[\text{H}]$ -ニトロベンジルチオイノシン (NBI) 結合阻害作用 (アデノシン結合阻害作用を見る 1 つの指標となる)

ハートレー系雄性モルモットの大脳皮質に 1/25 倍量 (v/w) の氷冷した 50mM トリス塩酸緩衝液 pH7.4 を加えホモジナイズした。ホモジネートを遠心分離し (30000xg, 4℃, 20 分間)、上清を捨て、残りの沈澱に同量の緩衝液を加えた。再びホモジナイズし、同様に遠心分離した。残りの沈澱に 20 倍量の緩衝液を加え懸濁し、これを試験に用いた。

試験化合物の DMSO 溶液に  $[\text{H}]$ -NBI の 1.5nM および組織ホモジネート 5mg (湿重量) を加え、混合物を 25℃ で 30 分間放置した。次いで、氷冷した緩衝液 4 ml を加え、ガラスフィルター (GF/C, ワットマン社) あるいはレディーフィルター (ベックマン社) 上で急速吸引濾過することにより反応を停止した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、乾燥後シンチゾル EX-H (和光純薬社) を加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。結合阻害作用は、Cheng-Prusoff の式により算出した阻害定数 ( $\text{K}_i$  値) により表した。結果を第 7 表に示した。

第7表

化合物番号	[ <sup>3</sup> H]-NBI バインディング
	K <sub>i</sub> 値 (nM)
3	1. 5 0
4	0. 4 4
5	0. 6 3
2 1	0. 2 4
3 4	0. 1 2

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を薬理学的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理学的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤及びシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース

溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1～900mg／60kg／日が適当である。

以下に、実施例および参考例によって本発明の態様を説明する。

実施例および参考例における EtOH、Et<sub>2</sub>O および EtOAc はそれぞれエタノール、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを表す。

#### 発明を実施するための最良の形態

実施例 1 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 1）

第一段階：参考例 1 で得られる 3-[1-(7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン（化合物 a）320mg(0.65mmol)を DMF20ml に溶解し、10% Pd/C 30mg を加えて、水素雰囲気下、室温で 4 時間激しく攪拌したのち、50℃で 2 時間激しく攪拌した。放冷後、濾過助剤を用いて反応液を濾別し、濾液を濃縮して 3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリンを 298mg の白色油状物として得た。

第二段階：第一段階で得られた 3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン 298mg(0.65mmol)をアセトニトリル 40ml に溶解し、N,N-カルボニルジイミダゾール 317mg (1.95mmol)を加えて、60℃で 2 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製後、酢酸

エチルにより再結晶し、標記化合物を 216mg (収率 69%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.72(s, 1H), 8.01(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.53(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ ), 7.43(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.35-5.26(m, 1H), 4.32-4.29(br.d, 2H), 4.03(q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.23-3.07(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.84(br.d, 2H), 1.42(t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1719, 1702, 1656, 1543, 1483, 1350, 1263.

mp(EtOAc): 226-229°C

実施例 2 2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 2)

第一段階：参考例 2 で得られる 2,3,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,8-ジオン (化合物 b) 230mg(1.00mmol)をオキシ塩化リン 5ml に溶解し、触媒量のトリエチルアミンを加え 1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去して、8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 bb) の粗生成物を得た。

第二段階：第一段階で得られた化合物 bb をメタノール 20ml に溶解し、これにトリエチルアミン 0.4ml(3.00mmol)および国際公開 WO94/19342 に記載の方法で合成できる 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 354mg (1.00mmol)を加え、1 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：クロロホルム/メタノール=50/1) で精製後、エーテルと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、標記化合物を 221.7mg (2 段階収率 46%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.72(s, 1H), 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.34(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.34-5.25(m, 1H), 4.35-4.30(br.d, 2H), 3.59(s, 3H), 3.51(s, 3H), 3.50(s, 3H), 3.25-3.03(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.89-1.84(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1652, 1488, 1437, 1360, 1263.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 260-261 $^\circ\text{C}$

実施例 3 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 3)

実施例 1 で得られた化合物 1 の 300mg(0.62mmol)を DMF 10ml に懸濁し、60%水素化ナトリウム 30mg(0.68mmol)を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液が均一になったところに、ヨウ化メチル 0.01ml(0.68mmol)を滴下し、室温でさらに 3 時間攪拌した。ここに、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、次いで氷水で希釈し析出した結晶を濾別し、水で洗浄して白色の固体として粗生成物を得た。粗結晶を乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、さらにエーテルと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより、標記化合物を 190.8mg (収率 62%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.73(s, 1H), 8.03(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ ), 7.42(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.35-5.26(m, 1H), 4.36-4.32(br.d, 2H), 4.03(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.26-3.05(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.89-1.85(br.d, 2H), 1.40(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1719, 1698, 1656, 1559, 1476, 1355, 1205.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 244-245 $^\circ\text{C}$

実施例 4 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 4)

ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 61%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.72(s, 1H), 8.03(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ ), 7.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.34-5.26(m, 1H), 4.36-4.32(br.d, 2H), 4.05(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.02(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.27-3.08(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.84(br.d, 2H), 1.42(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.41(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1653, 1513, 1483, 1459, 1325, 1312.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 248-252°C

実施例 5 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 5）

ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 52%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.71(s, 1H), 8.02(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ ), 7.44(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.35-5.26(m, 1H), 4.37-4.33(br.d, 2H), 4.03(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.95(t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.27-3.04(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.80(m, 4H), 1.41(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.01(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1721, 1658, 1552, 1514, 1486, 1440, 1361, 1337.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 242-244°C

実施例 6 2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 6）

化合物 b に代えて参考例 3 で得られる 2,3,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジプロピル-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,8-ジオン（化合物 c）を用いる以外は、実施例 2 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（2 段階収率



52%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.69(s, 1H), 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.52-7.48(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.33-5.28(m, 1H), 4.45-4.41(br.d, 2H), 3.96(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.94(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.31-3.22(br.-t, 2H), 3.16-3.02(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.90-1.82(m, 6H), 1.01(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.00(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1699, 1655, 1487, 1359.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 233-235°C

実施例 7 1,3-ジブチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 7)

化合物 b に代えて参考例 4 で得られる 1,3-ジブチル-2,3,7,8-テトラヒドロ-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,8-ジオン (化合物 d) を用いる以外は、実施例 2 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.71(s, 1H), 8.02(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ ), 7.41(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.33-5.27(m, 1H), 4.37-4.32(br.d, 2H), 3.97(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.94(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.26-3.08(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.78(m, 6H), 1.50-1.36(m, 4H), 0.98(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.97(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1715, 1654, 1597, 1553, 1485, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 202-203°C

実施例 8 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 8)

化合物 b に代えて参考例 5 で得られる 5,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 e) を用いる以外は、実

施例 2 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 55%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.34(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.37-5.28(m, 1H), 4.48-4.43(br.d, 2H), 3.59(s, 3H), 3.51(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.31-3.22(br.-t, 2H), 3.14-3.01(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.87(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1702, 1651, 1562, 1475, 1359, 1279.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ):  $>300^\circ\text{C}$

実施例 9 6-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 9）

化合物 b に代えて参考例 6 で得られる 5,8-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 f）を用いる以外は、実施例 2 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 86%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ ), 7.40(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.34-5.25(m, 1H), 4.48-4.44(br.d, 2H), 4.02(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.00(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.32-3.23(br.-t, 2H), 3.13-3.06(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.90-1.87(br.d, 2H), 1.40(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.39(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1717, 1655, 1522, 1484, 1336.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ):  $164-165^\circ\text{C}$

実施例 10 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 10）

化合物 b に代えて参考例 7 で得られる 5,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 g）を用いる以外は、

実施例 2 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 33%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.31(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.38-5.30(m, 1H), 4.53-4.48(br.d, 2H), 3.94(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.92(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59(s, 3H), 3.35-3.26(br.-t, 2H), 3.13-3.00(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.77(m, 6H), 1.00(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.98(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1711, 1656, 1599, 1538, 1484, 1466, 1362, 1268.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 235-236 $^\circ\text{C}$

実施例 1 1 2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-6-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 1 1）

実施例 8 で得られた化合物 8 の 210mg(0.40mmol)を N-メチルピロリジノン 5ml に溶解し、これにモルホリン 0.2ml(2.0mmol)を加え、140 $^\circ\text{C}$ で 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えて析出した結晶を濾取した。この粗結晶をエーテルから再結晶することにより、標記化合物を 207.7mg（収率 91%）の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.27(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.34-5.25(m, 1H), 4.39-4.32(br.d, 2H), 3.94-3.83(m, 8H), 3.59(s, 3H), 3.46(s, 6H), 3.20-3.04(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.86-1.83(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1703, 0654, 1608, 1560, 1490, 1443, 1361, 1240, 1211.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ): 198-199 $^\circ\text{C}$

実施例 1 2 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 1 2）

化合物 8 に代えて実施例 9 で得られた化合物 9 を用いる以外は、実施例 1 1

の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 52%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.27(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.32-5.23(m, 1H), 4.29-4.25(br.d, 2H), 4.02-3.82(m, 12H), 3.59(s, 3H), 3.21-3.00(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.84-1.80(br.d, 2H), 1.38(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.37(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1721, 1695, 1649, 1561, 1475, 1361, 1240.

mp(EtOH): 260-261°C

実施例 13 2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-モルホリノ-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 13）

化合物 8 に代えて実施例 10 で得られた化合物 10 を用いる以外は、実施例 11 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 80%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.01(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.26(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.32-5.23(m, 1H), 4.29-4.26(br.d, 2H), 4.07-3.84(m, 12H), 3.58(s, 3H), 3.14-3.03(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.84-1.79(m, 6H), 0.99(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.98(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1727, 1701, 1650, 1598, 1571, 1479, 1363.

mp(Et<sub>2</sub>O): 247-248°C

実施例 14 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン（化合物 14）

実施例 1 の第一段階で得られた 3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン 1.7g(2.04mmol)をエタノール 100ml に懸濁し、二硫化炭素 10ml とトリエチルアミン 0.6ml を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール=50/1）で精製後、エーテルから再結晶し、標記化合物を

217.5mg (収率 21%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta$  (ppm): 8.68(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.39(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.80-5.73(m, 1H), 5.25-5.49(br.d, 2H), 4.53(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.92-3.86(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.20-3.14(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.22-2.18(br.d, 2H), 1.55(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1662, 1502, 1463, 1340, 1257.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ):  $>300^\circ\text{C}$

実施例 15 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 15)

第一段階: 化合物 a に代えて参考例 8 で得られる 3-[1-(7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-1,6-ジメチル-4-オキソキナゾリン (化合物 h) を用いる以外は、実施例 1 の第一段階の方法に準じて、3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-1,6-ジメチル-4-オキソキナゾリンを得た。

第二段階: 実施例 1 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 33%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  (ppm): 8.57(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.45-7.44(m, 2H), 5.00-4.91(m, 1H), 4.36-4.31(br.d, 2H), 3.94(q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.29-3.19(m, 4H), 2.47(s, 3H), 2.05-2.01(br.d, 2H), 1.30(t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1666, 1604, 1486, 1374, 1256.

mp( $\text{EtOAc}$ ):  $>300^\circ\text{C}$

実施例 16 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 16)

化合物 1 に代えて実施例 15 で得られた化合物 15 を用いる以外は、実施例

3の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 31%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.75(s, 1H), 8.13(s, 2H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.29(s, 1H), 5.21-5.12(m, 1H), 4.48-4.43(br.d, 2H), 4.04(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.53(s, 3H), 3.44-3.35(br.-t, 2H), 2.52(s, 3H), 2.34-2.14(m, 4H), 1.41(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1654, 1603, 1554, 1491, 1257.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 255-256 $^{\circ}\text{C}$

実施例 17 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン  
(化合物 17)

化合物 1 に代えて実施例 15 で得られた化合物 15 を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 28%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.75(s, 1H), 8.13(s, 2H), 7.65-7.57(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.21-5.12(m, 1H), 4.47-4.42(br.d, 2H), 4.05(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.04(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.44-3.34(br.-t, 2H), 2.52(s, 3H), 2.33-2.14(m, 2H), 1.42(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.41(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1668, 1593, 1494, 1448, 1248.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOAc}$ ): 189-192 $^{\circ}\text{C}$

実施例 18 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 18)

化合物 1 に代えて実施例 15 で得られた化合物 15 を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 26%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.74(s, 1H), 8.12(s, 2H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.28(s, 1H), 5.21-5.15(m, 1H), 4.51-4.46(br.d, 2H), 4.04(q, 2H,

J=7.0Hz), 3.95(t, 2H, J=7.0Hz), 3.49-3.37(br.-t, 2H), 2.52(s, 3H), 2.28-2.17(m, 4H), 1.90-1.79(m, 2H), 1.41(t, 3H, J=7.0Hz), 1.02(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1664, 1603, 1554, 1491, 1483, 1380, 1285.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOAc): 201-202°C

実施例 19 3-エチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン (化合物 19)

3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリンに代えて実施例 15 の第一段階で得られた 3-[1-(6-アミノ-7-エチルアミノキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-1,6-ジメチル-4-オキソキナゾリンを用いる以外は、実施例 14 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 39%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.89(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.74-7.63(m, 3H), 5.29-5.20(m, 1H), 5.01-4.97(br.d, 2H), 4.38(q, 2H, J=7.0Hz), 3.82-3.73(br.-t, 2H), 2.53(s, 3H), 2.41-2.32(br.-t, 2H), 2.20-2.15(br.d, 2H), 1.34(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1678, 1601, 1559, 1470, 1327, 1243.

mp(CHCl<sub>3</sub>): >300°C

実施例 20 8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 25)

第一段階: 化合物 b に代えて参考例 9 で得られる 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジメチル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 j) を用いる以外は、実施例 2 の第一段階の方法に準じて、5,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オンを得た (収率 64%)。

第二段階: 第一段階で得られた化合物 710mg(2.50mmol)を DMF 20ml に溶解

し、これに 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 890mg(2.50mmol)と炭酸カリウム 1.04g (7.50mmol)およびヨウ化カリウム 20mg(0.12mmol)を加え、130℃で5時間加熱したのち、反応液を放冷後、水を加えて析出した結晶を濾取した。この粗結晶をエタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶し、標記化合物を 1.12g (収率 86%) の白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.03(d, 1H, J=1.7Hz), 7.64(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.31-5.23(m, 1H), 3.95-3.91(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.59(s, 3H), 3.28-3.13(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.90-1.86(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1738, 1657, 1506, 1446, 1362, 1267.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 226-228℃

実施例 21 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 26)

化合物 j に代えて参考例 10 で得られる 1,3-ジエチル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 k) を用いる以外は、実施例 20 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2段階収率 63%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.03(d, 1H, J=1.7Hz), 7.66(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.3, 1.7Hz), 7.11(d, 1H, J=8.3Hz), 5.30-5.24(m, 1H), 4.15-4.06(m, 4H), 3.95-3.91(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.34-3.08(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.89-1.86(br.d, 2H), 1.47-1.42(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1722, 1686, 1498, 1362, 1265.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 290-292℃

実施例 22 8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジプロピル-1H-イミダ



## ゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 27)

化合物 j に代えて参考例 11 で得られる 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジプロピル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 m) を用いる以外は、実施例 20 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 58%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.64(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.33-5.16(m, 1H), 4.06-3.98(m, 4H), 3.95-3.92(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.28-3.13(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.96-1.82(m, 6H), 1.06-0.99(m, 6H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1657, 1496, 1362, 1265.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 218-220°C

実施例 23 8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジイソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 28)

化合物 j に代えて参考例 12 で得られる 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジイソプロピル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 n) を用いる以外は、実施例 20 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 40%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.76(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.31-5.24(m, 1H), 4.87-4.77(m, 2H), 3.96-3.93(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.28-3.09(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.90-1.86(br.d, 2H), 1.65(d, 6H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.64(d, 6H,  $J=6.9\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1722, 1703, 1659, 1514, 1489, 1446, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 263-264°C

実施例 24 1,3-ジブチル-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 29)

化合物 j に代えて参考例 13 で得られる 1,3-ジブチル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物 o）を用いる以外は、実施例 20 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（2 段階収率 68%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.63(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.29-5.20(m, 1H), 4.08-4.01(m, 4H), 3.96-3.92(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.27-3.09(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.77(m, 6H), 1.51-1.37(m, 4H), 1.03-0.96(m, 4H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1655, 1497, 1458, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 241-242 $^{\circ}\text{C}$

実施例 25 8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジイソブチル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物 30）

化合物 j に代えて参考例 14 で得られる 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジイソブチル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物 p）を用いる以外は、実施例 20 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（2 段階収率 23%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.62(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.31-5.23(m, 1H), 3.95-3.84(m, 6H), 3.60(s, 3H), 3.27-3.13(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.38-2.25(m, 2H), 1.89-1.85(br.d, 2H), 1.04(d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.02(d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1653, 1597, 1514, 1456, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 236-237  $^{\circ}\text{C}$

実施例 26 1,3-ジアリル-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物 31）

化合物 j に代えて参考例 15 で得られる 1,3-ジアリル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒ

ドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物q）を用いる以外は、実施例20の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（2段階収率63%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.64(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.04-5.87(m, 2H), 5.50-5.27(m, 5H), 4.71-4.66(m, 4H), 3.93-3.90(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.23-3.10(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.86(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1653, 1514, 1498, 1456, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 235-237°C

実施例27 1,3-ジベンジル-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物32）

化合物jに代えて参考例16で得られる1,3-ジベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物r）を用いる以外は、実施例20の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率26%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.06(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.54-7.23(m, 13H), 7.13(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.26-5.17(m, 5H), 3.68-3.64(br.d, 2H), 3.63(s, 3H), 3.14-2.96(m, 4H), 2.45(s, 3H), 1.78-1.75(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1655, 1626, 1514, 1495, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 286-288 °C

実施例28 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物20）

実施例20で得られた化合物25の0.40g(0.769mmol)を酢酸10mlに溶解し、10% Pd/Cの0.10gを加えて、水素雰囲気下、室温で6時間激しく攪拌した。濾過助剤を用いて反応液を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製後、エーテルにより再結晶し、標記化合物を 94mg（収率 25%）の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 9.19(s, 1H), 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.56(s, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.33(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.32-5.25(m, 1H), 4.00-3.96(br.d, 2H), 3.61, 3.59, 3.56(each, s, 3H), 3.29-3.11(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.97-1.87(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1734, 1701, 1653, 1506, 1477, 1362, 1267.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ): 197-198°C

実施例 29 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物 21）

化合物 25 に代えて実施例 21 で得られた化合物 26 を用いる以外は、実施例 28 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 49%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 9.18(s, 1H), 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.35(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.32-5.25(m, 1H), 4.15-3.97(m, 6H), 3.61(s, 3H), 3.35-3.11(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.87(br.d, 2H), 1.48-1.41(m, 6H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1660, 1497, 1364.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 171-173°C

実施例 30 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン（化合物 22）

化合物 25 に代えて実施例 22 で得られた化合物 27 を用いる以外は、実施例 28 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 26%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 9.16(s, 1H), 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.33(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.37-5.19(m,

1H), 4.06-3.98(m, 6H), 3.61(s, 3H), 3.29-3.14(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.94-1.86(m, 6H), 1.05-1.00(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1732, 1655, 1497, 1362, 1209.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 212-214°C

実施例 3 1 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジイソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 2 3)

化合物 2 5 に代えて実施例 2 3 で得られた化合物 2 8 を用いる以外は、実施例 2 8 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 32%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.13(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=1.3Hz), 7.71(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.6, 1.3Hz), 7.44(s, 1H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.30-5.22(m, 1H), 4.87-4.77(m, 2H), 4.01-3.97(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.29-3.15(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.87(br.d, 2H), 1.65(d, 6H, J=6.9Hz), 1.63(d, 6H, J=6.9Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1722, 1701, 1655, 1599, 1513, 1483, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 186-187°C

実施例 3 2 1,3-ジブチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 2 4)

化合物 2 5 に代えて実施例 2 4 で得られた化合物 2 9 を用いる以外は、実施例 2 8 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 22%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.16(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 7.32(s, 1H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.32-5.24(m, 1H), 4.08-3.98(m, 6H), 3.61(s, 3H), 3.28-3.11(m, 4H), 2.44(s, 3H), 1.97-1.76(m, 6H), 1.51-1.38(m, 4H), 0.99(t, 6H, J=7.3Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1722, 1701, 1654, 1495, 1461, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 128-130°C

実施例 3 3 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメ

チル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-モルホリノ-1H-イミ  
ダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 34)

第一段階：実施例 21 で得られた化合物 26 の 1.70g(3.10mmol)を N-メチル  
ピロリジノン 12ml に溶解し、これにモルホリン 1.35ml(15.5mmol)を加え、  
150℃で 5 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えて析出した結  
晶を濾取した。この粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶  
媒：クロロホルム/メタノール=50/1) で精製後、エタノールとエーテルの  
混合溶媒から再結晶し、標記化合物の遊離塩基を 1.4g (収率 57%) の白色結  
晶として得た。

第二段階：第一段階で得られた遊離塩基 1.05g(1.75mmol)を酢酸エチル 20ml  
に溶解し、これに、室温下過剰量の飽和塩化水素-酢酸エチル溶液を滴下し、  
10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、エタノール  
から再結晶を行い標記化合物 0.93g(収率 84%)の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.02(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.67(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7  
.55(dd, 1H,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.45-5.29(m, 1H), 4.16-  
4.09(m, 6H), 4.04-3.95(m, 4H), 3.70-3.60(m, 4H), 3.59(s, 3H), 3.22-3.08(m,  
4H), 2.42(s, 3H), 2.00-2.16(br.d, 2H), 1.49-1.43(m, 6H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1701, 1650, 1507, 1443, 1363.

mp(EtOH): 188-190℃

実施例 34 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオ  
キソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジメチル-8-モルホリノ-1H-イミ  
ダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン(化合物 33)

化合物 26 に代えて実施例 20 で得られた化合物 25 を用いる以外は、実施  
例 33 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率  
44%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.52-7.47(m,  
2H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.33-5.17(m, 1H), 4.02-3.99(m, 4H), 3.90-

3.87(br.d, 2H), 3.61, 3.59, 3.56(each, s, 3H), 3.47-3.44(m, 4H), 2.43(s, 3H),  
1.90-1.86(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1731, 1659, 1504, 1417, 1362, 1269.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 272-274°C

実施例 3 5 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメ  
チル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-(1-ピペラジニル)-  
1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・2 塩酸塩 (化合物 3 5)

モルホリンに代えてピペラジンをを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、  
標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 56%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.59(s, 1H), 7.52-7.48(m, 2  
H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.28-5.18(m, 1H), 4.16-4.04(m, 4H), 3.87-  
3.84(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.41-3.37(m, 4H), 3.24-3.13(m, 8H), 2.43(s, 3H),  
1.88-1.85(br.d, 2H), 1.47-1.41(m, 6H)(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1718, 1701, 1653, 1548, 1508, 1419, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 240-242°C

実施例 3 6 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメ  
チル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-(4-メチル-1-ピペラジ  
ニル)-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・2 塩酸塩 (化合物 3 6)

モルホリンに代えて N-メチルピペラジンをを用いる以外は、実施例 3 3 の方  
法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 44%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.03(d, 1H, J=1.3Hz), 7.59(s, 1H), 7.52-7.49(m, 2  
H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.28-5.18(m, 1H), 4.14-4.04(m, 4H), 3.87-  
3.83(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.51-3.47(m, 4H), 3.24-3.08(m, 8H), 2.43(s, 6H),  
1.87-1.85(br.d, 2H), 1.47-1.42(m, 6H)(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1718, 1648, 1506, 1420, 1355.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 250-252°C

実施例 3 7 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメ

チル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-(1-チオモルホリニル)-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 37)

モルホリンに代えてチオモルホリンを用いる以外は、実施例 33 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 63%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.44(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.28-5.18(m, 1H), 4.14-4.04(m, 4H), 3.87-3.84(br.d, 2H), 3.74-3.68(m, 4H), 3.61(s, 3H), 3.24-3.09(m, 4H), 2.96-2.93(m, 4H), 2.44(s, 6H), 1.88-1.85(br.d, 2H), 1.47-1.42(m, 6H)(遊離塩基として)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1701, 1653, 1593, 1508, 1441, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 208-210°C

実施例 38 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-ピペリジノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 38)

モルホリンに代えてピペリジンを用いる以外は、実施例 33 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 63%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.44(s, 1H), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.28-5.18(m, 1H), 4.14-4.04(m, 4H), 3.87-3.84(br.d, 2H), 3.74-3.68(m, 4H), 3.61(s, 3H), 3.24-3.09(m, 4H), 2.96-2.93(m, 4H), 2.44(s, 6H), 1.88-1.85(br.d, 2H), 1.47-1.42(m, 6H)(遊離塩基として)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1701, 1653, 1593, 1508, 1441, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 208-210°C

実施例 39 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-(1-ピロリジニル)-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 39)

モルホリンに代えてピロリジンを用いる以外は、実施例 33 の方法に準じて、



標記化合物を白色結晶として得た（２段階収率 38%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.64(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.27-5.17(m, 1H), 4.15-4.03(m, 4H), 3.84-3.76(m, 6H), 3.61(s, 3H), 3.22-3.10(m, 4H), 2.43(s, 6H), 2.11-2.01(m, 4H), 1.87-1.85(br.d, 2H), 1.49-1.41(m, 6H)(遊離塩基として)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1706, 1648, 1595, 1510, 1452, 1421, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 202-205°C

実施例 40 1,3-ジエチル-8-ヘキサメチレンイミノ-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩（化合物 40）

モルホリンに代えてヘキサメチレンイミンを用いる以外は、実施例 33 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（２段階収率 46%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.59(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.28-5.19(m, 1H), 4.13-4.02(m, 4H), 3.83-3.79(br.d, 2H), 3.66-3.62(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.23-3.11(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.94-1.75(m, 10H), 1.47-1.41(m, 6H)(遊離塩基として)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1701, 1653, 1591, 1508, 1439, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 209-211°C

実施例 41 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-ジメチルアミノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩(化合物 41)

モルホリンに代えてプロピルアミンを用い、N-メチルピロリジノンに代えて DMF を用いる以外は、実施例 33 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（２段階収率 29%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.59(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.28-5.18(m, 1H), 4.14-4.04(m, 4H), 3.85-3.82(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.21-3.14(m, 4H), 3.08(s, 6H),

2.43(s, 3H), 1.87-1.85(br.d, 2H), 1.47-1.40(m, 6H)(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1658, 1508, 1410, 1363.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{EtOH}$ ): 193-195°C

実施例 4 2 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-ジプロピルアミノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 4 2)

モルホリンに代えてジプロピルアミンを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 13%)。

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.63(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.28-5.18(m, 1H), 4.16-4.04(m, 4H), 3.87-3.84(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.37-3.31(m, 4H), 3.25-3.12(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.85(br.d, 2H), 1.75-1.61(m, 4H), 1.47-1.40(m, 6H), 0.92(t, 6H,  $J=7.4\text{Hz}$ )(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1734, 1699, 1653, 1576, 1506, 1446, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{EtOH}$ ): 215-217°C

実施例 4 3 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-プロピルアミノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 4 3)

モルホリンに代えてプロピルアミンを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 65%)。

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.63(s, 1H), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.13(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.26-5.16(m, 1H), 4.13-4.03(m, 4H), 3.70-3.63(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.22-3.11(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.86-1.76(m, 4H), 1.47-1.40(m, 6H), 1.07(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ )(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1703, 1657, 1510, 1439, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{EtOH}$ ): 289-291°C

実施例 4 4 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメ

チル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-イソプロピルアミノ-  
1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 4 4)

モルホリンに代えてイソプロピルアミンを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.63(s, 1H), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.14(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.26-5.16(m, 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 4.13-4.04(m, 4H), 3.72-3.69(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.22-3.10(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.85-1.82(br.d, 2H), 1.47-1.37(m, 12H)(遊離塩基として)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1728, 1659, 1510, 1441, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ):  $>300^\circ\text{C}$

実施例 4 5 8-シクロヘキシルアミノ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 4 5)

モルホリンに代えてシクロヘキシルアミンを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 49%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$   $\delta$  (ppm): 8.68(s, 1H), 7.87(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.63-7.60(m, 2H), 7.36(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.17-5.05(m, 1H), 4.13-4.00(m, 4H), 3.95-3.93(m, 1H), 3.77-3.75(br.d, 2H), 3.52(s, 3H), 3.05-2.98(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.07-2.03(br.d, 2H), 1.85-1.30(m, 16H)。

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1701, 1655, 1508, 1439, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ):  $285-287^\circ\text{C}$

実施例 4 6 8-シクロオクチルアミノ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 4 6)

モルホリンに代えてシクロオクチルアミンを用いる以外は、実施例 3 3 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 13%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.63(s, 1H), 7.50(dd, 1H,

J=8.3, 1.7Hz), 7.28(s, 1H), 7.11(d, 1H, J=8.3Hz), 5.26-5.16(m, 1H), 4.56-4.46(m, 1H), 4.11-4.07(m, 4H), 3.71-3.68(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.22-3.09(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.14-2.04(m, 2H), 1.85-1.40(m, 20H)(遊離塩基として).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1726, 1701, 1655, 1508, 1441, 1360.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 272-273°C

実施例 47 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-モルホリノ-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 47)

化合物 26 に代えて実施例 22 で得られた化合物 27 を用いる以外は、実施例 33 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 18%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.03(d, 1H, J=1.7Hz), 7.61(s, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 5.34-5.16(m, 1H), 4.10-3.96(m, 8H), 3.89-3.86(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.44-3.37(m, 4H), 3.20-3.14(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.92-1.87(m, 6H), 1.05-1.00(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1726, 1704, 1651, 1504, 1495, 1421, 1360, 1267.

mp(AcOEt): 194-196°C

実施例 48 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジイソプロピル-8-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 48)

化合物 26 に代えて実施例 23 で得られた化合物 28 を用いる以外は、実施例 33 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.72(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.49(dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 7.10(d, 1H, J=8.6Hz), 5.28-5.19(m, 1H), 4.88-4.75(m, 2H), 4.02-3.98(m, 4H), 3.89-3.86(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.45-3.42(m, 4H), 3.24-3.09(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.85(br.d, 2H), 1.65(d, 6H,

$J=7.3\text{Hz}$ ), 1.62(d, 6H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1701, 1659, 1514, 1479, 1425, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{EtOH}$ ): 197-198°C

実施例 49 1,3-ジブチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 49)

化合物 26 に代えて実施例 24 で得られた化合物 29 を用いる以外は、実施例 33 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 54%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.59(s, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.10(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.29-5.20(m, 1H), 4.07-3.98(m, 8H), 3.88-3.85(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.45-3.42(m, 4H), 3.24-3.08(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.87-1.76(m, 6H), 1.53-1.38(m, 4H), 1.03-0.97(m, 6H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1659, 1595, 1497, 1423, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ ): 133-135°C

実施例 50 1,3-ジブチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-プロピルアミノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 50)

化合物 26 に代えて実施例 24 で得られた化合物 29 を用い、モルホリンに代えてプロピルアミンを用いる以外は、実施例 33 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.61(s, 1H), 7.51-7.48(m, 2H), 7.10(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.25-5.16(m, 1H), 4.07-4.02(m, 4H), 3.72-3.64(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.17-3.07(m, 4H), 3.24-3.08(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.78(m, 8H), 1.48-1.40(m, 4H), 1.07-0.96(m, 9H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1722, 1655, 1595, 1497, 1425, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{EtOH}$ ): 156-157°C

実施例 5 1 2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1,3-ジイソブチル-8-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 5 1)

化合物 2 6 に代えて実施例 2 5 で得られた化合物 3 0 を用いる以外は、実施例 3 3 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.59(s, 1H), 7.49(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.46(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.29-5.20(m, 1H), 4.01-3.97(m, 4H), 3.87-3.81(m, 6H), 3.60(s, 3H), 3.44-3.41(m, 4H), 3.24-3.07(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.38-2.20(m, 2H), 1.87-1.84(br.d, 2H), 1.03(d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.03(d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1654, 1512, 1474, 1421, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 175-177°C

実施例 5 2 1,3-ジアリル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 5 2)

化合物 2 6 に代えて実施例 2 6 で得られた化合物 3 1 を用いる以外は、実施例 3 3 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 37%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.64(s, 1H), 7.60-7.48(m, 2H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.07-5.88(m, 2H), 5.50-5.23(m, 5H), 4.67-4.65(m, 4H), 4.05-3.95(m, 4H), 3.86-3.83(br.d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.42-3.39(m, 4H), 3.19-3.10(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.86(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1657, 1514, 1471, 1360.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 221-222°C

実施例 5 3 1,3-ジベンジル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-8-モルホリノ-1H-イ

## ミダゾ[4,5-g]フタラジン-2-オン (化合物 5 3)

化合物 2 6 に代えて実施例 2 7 で得られた化合物 3 2 を用いる以外は、実施例 3 3 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 46%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.06(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.53-7.19(m, 13H), 7.12(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.26-5.17(m, 5H), 3.83-3.80(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.62-3.59(br.d, 2H), 3.16-3.13(m, 4H), 3.10-2.89(m, 4H), 2.45(s, 3H), 1.77-1.74(br.d, 2H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720, 1659, 1405, 1508, 1475, 1421, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 281-282°C

実施例 5 4 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 5 4)

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 2.30g(6.49mmol)を N-メチルピロリジノン 20ml に溶解し、これに参考例 1 7 で得られる 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 s) 1.40g(5.08mmol)および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 2.65ml(15.2mmol)を加え、150°C で 4 時間加熱したのち、反応液を放冷後、水を加えて析出した結晶を濾取した。この粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=100/1) で精製後、エタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、標記化合物を 1.23g (収率 47%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.64(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.57(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.11(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.89(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.28-5.17(m, 1H), 4.12-4.00(m, 4H), 3.74-3.69(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.27-3.12(m, 2H), 3.04-2.96(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.88-1.84(br.d, 2H), 1.67-1.39(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1698, 1649, 1516, 1490.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 260-261°C

実施例 5 5 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチル (化合物 5 5)

化合物 s に代えて参考例 1 8 で得られる 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチル (化合物 t) を用いる以外は、実施例 5 4 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 70%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.84(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.90(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 7.10(d, 1H, J=8.6Hz), 5.38-5.29(m, 1H), 4.48(q, 2H, J=6.9Hz), 4.14(q, 2H, J=7.3Hz), 4.05(q, 2H, J=7.3Hz), 3.60(s, 3H), 3.49-3.43(m, 4H), 3.27-3.12(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.83-1.78(br.d, 2H), 1.54-1.40(m, 9H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1716, 1653, 1572, 1487, 1450, 1363.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 188-190°C

実施例 5 6 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-メチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 5 6)

化合物 s に代えて特開昭 54-154797 号公報に記載の方法で合成できる 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-6-メチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オンを用いる以外は、実施例 5 4 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 39%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.0Hz), 7.52-7.49(m, 3H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.77(s, 1H), 5.26-5.16(m, 1H), 4.11-3.98(m, 4H), 3.72-3.68(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.25-3.11(m, 2H), 3.01-2.93(br.-t, 2H), 2.68(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.88-1.84(br.d, 2H), 1.69-1.37(m, 6H).



IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1726, 1659, 1581, 1513, 1456, 1360.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 261-263°C

実施例 57 1,3,6-トリエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 57)

化合物 s に代えて特開昭 54-154797 号公報に記載の方法で合成できる 8-クロロ-1,3,6-トリエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オンを用いる以外は、実施例 54 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 25%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.55-7.49(m, 3H), 7.11(d, 1H, J=8.3Hz), 6.89(s, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 4.11-3.98(m, 4H), 3.73-3.69(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.25-3.13(m, 2H), 3.03-2.90(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.88-1.84(br.d, 2H), 1.46-1.37(m, 9H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1697, 1655, 1578, 1512, 1448, 1360.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 211-212°C

実施例 58 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 58)

化合物 s に代えて特開昭 54-154797 号公報に記載の方法で合成できる 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-6-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オンを用いる以外は、実施例 54 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 32%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.05(d, 1H, J=1.7Hz), 7.56-7.49(m, 3H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.78(s, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 4.11-3.98(m, 4H), 3.72-3.68(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.25-3.13(m, 2H), 3.02-2.94(br.-t, 2H), 2.88(t, 2H, J=7.9Hz), 2.44(s, 3H), 1.89-1.77(m, 4H), 1.46-1.37(m, 6H), 1.04(t, 3H, J=7.3Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1701, 1655, 1604, 1578, 1512, 1458, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 233-234°C

実施例 59 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 59)

化合物 s に代えて特開昭 54-154797 号公報に記載の方法で合成できる 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-6-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オンを用いる以外は、実施例 54 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 16%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.57-7.49(m, 3H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.82(s, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 4.11-3.98(m, 4H), 3.73-3.68(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.24-3.14(m, 3H), 3.04-2.95(br.-t, 2H), 2.44(s, 3H), 1.89-1.85(br.d, 4H), 1.46-1.38(m, 12H), 1.04(t, 3H, J=7.3Hz).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1718, 1653, 1579, 1514, 1485, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH) 273-274 °C

実施例 60 6-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 60)

化合物 s に代えて参考例 19 で得られる 6,8-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 u) を用いる以外は、実施例 54 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 8%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04(d, 1H, J=1.7Hz), 7.53-7.45(m, 3H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.85(s, 1H), 5.29-5.18(m, 1H), 4.11-3.98(m, 4H), 3.75-3.70(br.d, 2H), 3.61(s, 3H), 3.26-3.11(m, 2H), 3.04-2.96(br.-t, 2H), 2.44(s, 3H), 1.89-1.85(br.d, 2H), 1.67-1.37(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1714, 1657, 1651, 1564, 1514, 1462, 1362.

mp(Et<sub>2</sub>O-EtOH): 270-272°C

実施例 6 1 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-8-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-6-モルホリノ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 6 1)

化合物 2 6 に代えて実施例 6 0 で得られた化合物 6 0 を用いる以外は、実施例 3 3 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 39%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.04(d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.50(dd, 1H,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.41(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.10(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.44(s, 1H), 5.25-5.16(m, 1H), 4.07-3.95(m, 4H), 3.90-3.86(m, 6H), 3.67-3.64(m, 4H), 3.61(s, 3H), 3.25-3.10(m, 2H), 2.98-2.89(br.-t, 2H), 2.43(s, 3H), 1.86-1.82(br.d, 2H), 1.45-1.36(m, 6H).

IR(KBr tab.) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1697, 1606, 1513, 1466, 1417, 1362.

mp( $\text{Et}_2\text{O-EtOH}$ ): 274-276°C

実施例 6 2 7-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]イソキノリン-2-オン (化合物 6 3)

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 448 mg(1.26mmol)を DMF 7ml に溶解し、これに参考例 2 0 で得られる 5,7-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]イソキノリン-2-オン (化合物 w) 358mg(1.15mmol)と炭酸カリウム 800mg (5.78mmol)およびヨウ化カリウム 80mg(0.482mmol)を加え、130°Cで15時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、減圧で濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、エタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶し、標記化合物を 289mg (収率 42%) の白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.03(d, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.58(s, 1H), 7.49(dd, 1H,

J=8.2,1.5Hz), 7.28(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.2Hz), 5.31-5.25(m, 1H), 4.12-3.87(m, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.21-3.04(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.83(m, 2H), 1.43(t, 3H, J=7.3Hz), 1.40(t, 3H, J=7.3Hz).

実施例 6 3 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]イソキノリン-2-オン (化合物 6 2)

実施例 6 2 で得られた化合物 6 3 の 170mg(0.310 mmol)の酢酸 10ml 溶液に 10% Pd/C 80mg を加え、水素気流下室温で 12 時間攪拌した。濾過助剤を用いて触媒を濾別した後、濾液を 2N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、エタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶し、標記化合物を 96.2mg (収率 62%) の白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.08(d, 1H, J=5.6Hz), 8.03(d, 1H, J=1.5Hz), 7.68(s, 1H), 7.49(dd, 1H, J=8.6,1.5Hz), 7.28(d, 1H, J=5.6Hz), 7.22(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.6Hz), 5.31-5.27(m, 1H), 4.13-3.98(m, 4H), 3.91-3.83(br.d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.22-3.05(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.91-1.82(m, 2H), 1.45(t, 3H, J=6.9Hz), 1.41(t, 3H, J=7.3Hz).

実施例 6 4 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-7-モルホリノ-1H-イミダゾ [4,5-g]イソキノリン-2-オン (化合物 6 4)

化合物 2 6 に代えて実施例 6 2 で得られた化合物 6 3 を用いる以外は、実施例 3 3 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 12%) 。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.03(d, 1H, J=1.5Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.6,1.5Hz), 7.48(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.6Hz), 7.03(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.39-5.14(m, 1H), 4.08-3.85(m, 10H), 3.60 (s, 3H), 3.50(t, 4H, J=5.6Hz), 3.22-3.04(m, 4H),

2.43(s, 3H), 1.91-1.78(br.d, 2H), 1.41(t, 3H, J=7.3Hz), 1.38(t, 3H, J=7.3Hz).

実施例 65 1,3-ジエチル-2,3,7,8-テトラヒドロ-5-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 65)

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 410mg(1.16mmol)を DMF 10ml に溶解し、これに参考例 21 で得られる 5-クロロ-1,3-ジエチル-2,3,7,8-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 x) 321mg(1.16mmol)およびトリエチルアミン 0.48ml (3.44mmol)を加え、60℃で 3 時間加熱したのち、反応液を放冷後、水を加えて析出した結晶を濾取した。この粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物を 300mg (収率 50%) の白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.00(d, 1H, J=1.7Hz), 7.50(dd, 1H, J=8.6, 1.7Hz), 7.21(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.6Hz), 6.98(s, 1H), 5.40-5.30(m, 1H), 4.49-4.45(br.d, 2H), 4.03-3.95(m, 4H), 3.74-3.44(m, 7H), 3.10-2.96(m, 4H), 2.42(s, 1H), 1.99-1.96(br.d, 2H), 1.40-1.35(m, 6H).

IR(KBr tab.) (cm<sup>-1</sup>): 1705, 1621, 1497, 1446, 1352.

mp(EtOAc): 229-230℃

参考例 1 3-[1-(7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 a)

化合物 bb に代えて国際公開 WO94/06648 に記載の方法で合成できる 4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンを用いる以外は、実施例 2 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 24%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.92(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=1.3Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.3, 1.3Hz), 7.09(d, 1H, J=8.3Hz), 7.00(s, 1H), 5.40-5.31(m, 1H), 4.68-4.63(br.d, 2H), 3.57(s, 3H), 3.45-3.31(m, 4H), 3.07-2.95(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.90-1.86(br.d, 2H), 1.42(t, 3H, J=7.0Hz).

参考例 2 2,3,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾ

## リン-2,8-ジオン（化合物b）

第一段階：公知の方法（例えば、特開昭 61-207388 号公報に記載の方法）により合成できる 2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 5.76g(30.0mmol)を DMF 50ml に懸濁し、60%水素化ナトリウム 2.64g(66.0mmol)を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液が均一になったところに、ヨウ化メチル 3.73ml(60.0mmol)を滴下し、室温でさらに 1 時間攪拌した。ここに、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 5.0g の粗生成物を得た（収率 76%）。

第二段階：第一段階で得られた化合物 4.4g(20.0mmol)を無水酢酸 10ml に溶解し、発煙硝酸 1.02ml(25.0mmol)を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。ここに、氷水を加え、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 4.0g の粗生成物を得た（収率 75%）。

第三段階：第二段階で得られた化合物 2.0g(7.54mmol)をエタノール 110ml に溶解し、10% Pd/C 200mg を加えて、水素雰囲気下、室温で 6 時間激しく攪拌した。反応液を濾過助剤を用いて濾別し、濾液を濃縮して 6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 1.71g の粗生成物を得た（収率 96%）。

第四段階：第三段階で得られた化合物 410mg(1.74mmol)をホルムアミド 10ml に懸濁し、170℃で 3 時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエーテルから再結晶し、標記化合物を 71.4mg（収率 18%）の白色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.50(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.26(s, 1H), 3.45(s, 3H), 3.43(s, 3H).

参考例 3 2,3,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジプロピル-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,8-ジオン（化合物c）

ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、参考例 2 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（4 段階収率 39%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.15(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.34(s, 1H), 3.97(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.92(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.92-1.78(m, 4H), 1.01(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.00(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 4 1,3-ジブチル-2,3,7,8-テトラヒドロ-1H,7H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,8-ジオン（化合物 d）

ヨウ化メチルに代えてヨウ化ブチルを用いる以外は、参考例 2 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（4 段階収率 18%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.16(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.00(t, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.97(t, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.82-1.70(m, 4H), 1.43-1.31(m, 4H), 1.01(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.99(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 5 5,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 e）

第一段階：参考例 2 の第二段階で得られた 6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 1.70g(7.23mmol)と尿素 1.74g(28.9mmol)の混合物を、180℃で 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2,6,8-トリオン 1.44g の粗生成物を得た（収率 81%）。

第二段階：第一段階で得られた化合物を用いる以外は、実施例 2 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 79%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 7.62(s, 1H), 7.45(s, 1H), 3.58(s, 3H), 3.55(s, 3H).

参考例 6 5,8-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン（化合物 f）

6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルに代えて、参考例 2 の第二段階の方法に準じて得られる 6-ア

ミノ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルを用いる以外は、参考例 5 の方法に準じて標記化合物を白色結晶として得た(2 段階収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 7.60(s, 1H), 7.46(s, 1H), 4.08(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.05(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.44(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.41(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 7 5,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジプロピル-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン (化合物 g)

6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルに代えて、参考例 2 の第二段階の方法に準じて得られる 6-アミノ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3-ジプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルを用いる以外は、参考例 5 の方法に準じて標記化合物を白色結晶として得た (2 段階収率 55%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 7.79(s, 1H), 7.77(s, 1H), 3.97(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.94(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.73-1.70(m, 4H), 0.89(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.87(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 8 3-[1-(7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-4-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-1,6-ジメチル-4-オキソキナゾリン (化合物 h)

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩に代えて特開平 8-151377 に記載の方法で合成できる 3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩を用い、化合物 b に代えて国際公開 WO94/06648 に記載の方法で合成できる 4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンを用いる以外は、実施例 2 の第二段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 8.87(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.03(s, 1H), 5.24-5.16(m, 1H), 4.70-4.65(br.d, 2H), 3.51-3.35(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.20-2.14(m, 4H), 1.42(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 9 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジメチル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]



フトラジン-2,5,8-トリオン（化合物 j）

第一段階：公知の方法〔例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（J. Heterocycl. Chem.）、10 巻、891 頁（1973 年）に記載の方法〕により合成できる 4,5-ジアミノフタル酸ジメチル 9.24g(41.2mmol)をアセトニトリル 100ml に溶解し、N,N-カルボニルジイミダゾール 10.4g

(63.9mmol)を加えて、60℃で 5 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5,6-ジカルボン酸メチル 8.24g の粗生成物を得た（収率 73%）。

第二段階：第一段階で得られた化合物 2.50g(10.0mmol)を DMF 45ml に懸濁し、60%水素化ナトリウム 0.88g(22.0mmol)を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液が均一になったところに、ヨウ化メチル 1.37ml(22.0mmol)を滴下し、室温でさらに 1 時間攪拌した。ここに、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 2,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5,6-ジカルボン酸メチル 2.78g の粗生成物を得た（収率 99%）。

第三段階：第二段階で得られた化合物 2.7g(9.70mmol)をメタノール 50ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 7.0ml とトリエチルアミン 7.0ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾別しエタノールで洗浄して標記化合物 1.85g の粗生成物を得た（収率 77%）。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.71(s, 2H), 3.45(s, 6H).

参考例 10 1,3-ジエチル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フトラジン-2,5,8-トリオン（化合物 k）

第一段階：2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5,6-ジカルボン酸メチルに代えて、公知の方法〔例えば、テトラヘドロン・レターズ

（Tetrahedron Lett.）、28 巻、1389 頁（1987 年）に記載の方法〕により合成できる 2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンを用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、参考例

9の第二段階の方法に準じて、1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの粗生成物を得た（収率 68%）。

第二段階：第一段階で得られた化合物 1.00g(4.58mmol)を 2-メチル-1-プロパノール 10ml と水 15ml の混合溶媒に溶解し、110℃で加熱攪拌しながら、過マンガン酸カリウム 3.62g(22.9mmol)を徐々に加えた。110℃で 1 時間加熱攪拌した後、さらに過マンガン酸カリウム 1.45g(9.16mmol)を徐々に加え、110℃で 1 時間加熱攪拌した。その後、濾過助剤を用いて熱時濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ここに 2N 塩酸水溶液を滴下し、析出した結晶を濾別し水で洗浄して 1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5,6-ジカルボン酸 779mg の粗生成物を得た（収率 61%）。

第三段階：第二段階で得られた化合物 300mg(1.08mmol)を酢酸 3ml と水 3ml の混合溶媒に溶解し、ヒドラジン-水和物 0.26ml(5.40mmol)を加え、1.5 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾別しメタノールで洗浄して標記化合物 102mg の粗生成物を得た（収率 34%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$   $\delta$  (ppm): 7.75(s, 2H), 4.01(q, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.25(t, 6H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 1 1 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジプロピル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物 m）

ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、参考例 9 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（3 段階収率 57%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$   $\delta$  (ppm): 7.75(s, 2H), 3.94(t, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.77-1.64(m, 4H), 0.89(t, 6H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

参考例 1 2 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジイソプロピル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン（化合物 n）

ヨウ化エチルに代えてヨウ化イソプロピルを用いる以外は、参考例 10 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（3 段階収率 19%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$   $\delta$  (ppm): 7.79(s, 2H), 4.80-4.70(m, 2H), 1.51(d, 12H,

J=6.9Hz).

参考例 13 1,3-ジブチル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 o)

ヨウ化エチルに代えてヨウ化ブチルを用いる以外は、参考例 10 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (3 段階収率 33%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.74(s, 2H), 3.98(t, 4H, J=6.9Hz), 1.72-1.61(m, 4H), 1.38-1.25(m, 4H), 0.90(t, 6H, J=7.3Hz).

参考例 14 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,3-ジイソブチル-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 p)

ヨウ化エチルに代えてヨウ化イソブチルを用いる以外は、参考例 10 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (3 段階収率 20%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.75(s, 2H), 3.81(d, 4H, J=7.6Hz), 2.23-2.07(m, 2H), 0.90(d, 12H, J=6.6Hz).

参考例 15 1,3-ジアリル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 q)

ヨウ化メチルに代えて臭化アリルを用いる以外は、参考例 9 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (3 段階収率 46%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.55(s, 2H), 6.02-5.89(m, 2H), 5.22-5.06(m, 4H), 4.65-4.64(m, 4H).

参考例 16 1,3-ジベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H,7H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-2,5,8-トリオン (化合物 r)

ヨウ化メチルに代えて臭化ベンジルを用いる以外は、参考例 9 の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た (3 段階収率 57%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.74-7.25(m, 12H), 5.21(s, 4H).

参考例 17 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン (化合物 s)

特開昭 56-7784 に記載の方法により合成できる 1,3-ジエチル-2,3,5,6-テトラ

ヒドロ-2,5-ジオキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルを用い、新実験化学講座、14 巻、2075 頁（1978 年、丸善）に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 8.61(d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.64(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.42(d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.12-4.02(m, 4H), 1.63-1.39(m, 6H).

参考例 18 8-クロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチル（化合物 t）

1,3-ジエチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-2,5-ジオキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルを用いる以外は、実施例 2 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を得た（収率 95%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 9.11(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.62(s, 1H), 4.50(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.13-4.02(m, 4H), 1.50-1.40(m, 9H).

参考例 19 6,8-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン（化合物 u）

アセト酢酸エチルに代えて、マロン酸ジエチルを用いる以外は、特開昭 54-154797 号公報に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 7.59(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 4.11-4.00(m, 4H), 1.46-1.38(m, 6H).

参考例 20 5,7-ジクロロ-1,3-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]イソキノリン-2-オン（化合物 w）

第一段階：2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルに代えて、市販の 2-ヒドロキシベンゾイミダゾールを用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、参考例 2 の第一段階の方法に準じて、1,3-ジエチル-2,3-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンを得た。

第二段階：塩化アルミニウム 875mg(6.56mmol)を二硫化炭素 3ml に懸濁し、第一段階で得られた化合物 1.04g(5.46mmol)および 3-クロロプロピオニルクロライド 0.55ml(5.76mmol)の二硫化炭素 5ml 溶液を氷冷下に 5 分間かけて滴

下し、50℃で4時間攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に氷冷下に硫酸 15ml を滴下し、100℃で1.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、氷水に注加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄、乾燥した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、1,3-ジエチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-インデノ[5,6d]イミダゾール-2,5-ジオン 292mg（収率 22 %）を得た。

第三段階：第二段階で得られた化合物 621mg(2.54mmol)のメタノール 5ml 溶液に、氷冷下に亜硝酸イソアミル 1ml(7.45mmol)および塩酸 5ml を加え、室温で3時間攪拌した。析出した沈殿物を濾取して黄色結晶Aを得た。一方、濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）で精製し、黄色結晶Bを得た。AとBをあわせて1,3-ジエチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-6-ヒドロキシイミノ-1H,6H-インデノ[5,6d]イミダゾール-2,5-ジオン 584mg（収率 84%）を得た。

第四段階：第三段階で得られた化合物 316 mg(1.15mmol)および五塩化リン 270mg(1.29mmol)のオキシ塩化リン 7ml 溶液に塩酸 5ml を加え、70℃で4.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧で留去し、残渣を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧で留去し、標記化合物 358mg（収率 100%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.95 (1H, s), 4.07-3.92 (4H, m), 1.46-1.27 (6H, m).

参考例 21 5-クロロ-1,3-ジエチル-2,3,7,8-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2-オン（化合物 x）

第一段階：公知の方法により合成できる 5-アミノ-1,3-ジエチル-2,3-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンを用い、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、23 巻、506 頁（1980 年）記載の方法に準じて、1,3-ジエチル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H,6H-イミダゾ[4,5-g]キノリン-2,7-ジオンを得た。

第二段階：第一段階で得られた化合物を用いる以外は、実施例 2 の第一段階の方法に準じて、標記化合物を白色結晶として得た（収率 88%）。

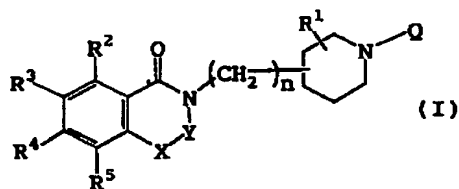
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 7.40(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.02-3.91(m, 4H), 3.87-3.82(m, 2H), 2.87(t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.43-1.32(m, 6H).

#### 産業上の利用可能性

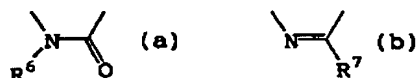
本発明により、アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護、腎疾患（腎炎、糖尿病性腎症等）、膵炎、あるいは足浮腫等の炎症の予防または治療に有用なピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

## 請求の範囲

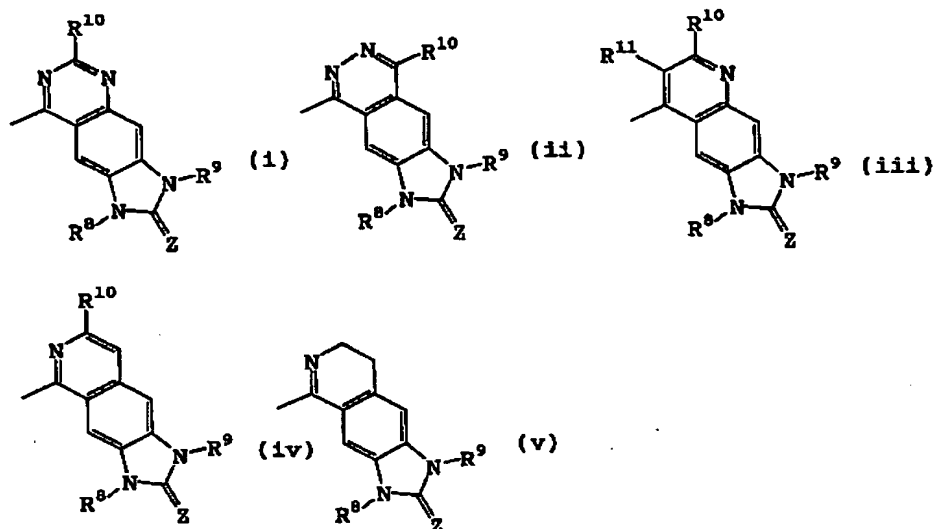
## 1. 式 (I)



{式中、 $R^1$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはハロゲンを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシを表し、 $n$ は0、1または2を表し、 $X-Y$ は式 (a) または式 (b)

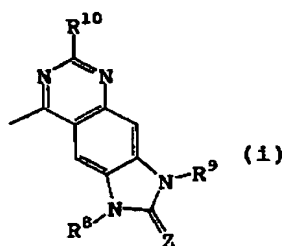


(式中、 $R^6$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 $R^7$ は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルチオを表す) を表し、 $Q$ は式 (i)、式 (ii)、式 (iii)、式 (iv) または式 (v)



〔式中、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、ハロゲンまたは $NR^{12}R^{13}$ （式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になってNを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表し、 $R^{11}$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シアノ、カルボキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルを表し、 $Z$ はOまたはSを表す〕を表す〕で表されるピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

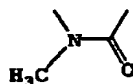
2. Qが





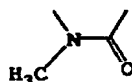
である請求の範囲 1 記載のピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  および  $R^{10}$  が水素であり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^8$  および  $R^9$  がエチルであり、 $X-Y$  が



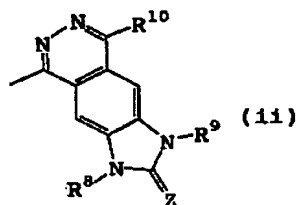
であり、 $Z$  が  $O$  である請求の範囲 2 記載のピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素であり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^8$  および  $R^9$  がエチルであり、 $R^{10}$  がモルホリノであり、 $X-Y$  が



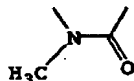
であり、 $Z$  が  $O$  である請求の範囲 2 記載のピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5.  $Q$  が



である請求の範囲 1 記載のピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素であり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^8$  および  $R^9$  がエチルであり、 $R^{10}$  がモルホリノであり、 $X-Y$  が



である請求の範囲 5 記載のピペリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04664

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D471/14 // A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D471/14 // A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-151377, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 11 June, 1996 (11. 06. 96), Claims (Family: none)	1-6
A	JP, 9-165385, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 June, 1997 (24. 06. 97), Claims & WO, 96/06841, A1 & EP, 726267, A1 & JP, 8-508612, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 1999 (11. 01. 99)

Date of mailing of the international search report  
19 January, 1999 (19. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>4</sup> C07D471/14 // A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>4</sup> C07D471/14 // A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 8-151377, A (協和醗酵工業株式会社), 11. 6 月. 1996 (11. 06. 96), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
A	J P, 9-165385, A (協和醗酵工業株式会社), 24. 6 月. 1997 (24. 06. 97), 特許請求の範囲 & WO, 96/06841, A1 & E P, 726267, A1 & J P, 8-508612, A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 99

国際調査報告の発送日

19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4 C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452